

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la microbiota intestinal en el síndrome de
intestino corto**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Isabel Higuera Pulgar

DIRECTOR

María Cristina Cuerda Compés
Miguel León Sanz

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctora en Ciencias Biomédicas
Departamento de Medicina**



**ESTUDIO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO**

Isabel Higuera Pulgar

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctora en Ciencias Biomédicas
Departamento de Medicina**



**ESTUDIO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO**

Isabel Higuera Pulgar

Bajo la dirección de los doctores

**María Cristina Cuerda Compés
Miguel León Sanz**

Madrid, 2017

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, la Dra. Cristina de la Cuerda y el Dr. Miguel León, por creer en mi propuesta para la realización de este proyecto, darme ánimos y ser mis guías con su ejemplo de trabajo diario.

A los pacientes que han participado, sin esperar nada a cambio. Espero que algún día estos conocimientos mejoren vuestra calidad de vida.

A la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por haber sido mis maestros, mis compañeros y mi segunda familia. Gracias Pilar, por escogerme para formar parte de la Unidad, el mejor sitio para aprender en todos los sentidos de la vida. Gracias Irene, por tu paciencia enseñando y tu confianza. Gracias Miguel, por las palabras correctas en el momento adecuado y tus buenos días envueltos en sonrisas. Gracias Cris, por alentarme a mejorar. Gracias Marisa, por ser una gran compañera, tu humildad ante el trabajo siempre guía mis pasos. Gracias Lore, sé que llegarás muy lejos. Y por supuesto gracias a todos los resis que han rotado todos estos años por allí, porque han sido grandes compañeros junto con los que aprender. Al Servicio de Endocrinología y Nutrición por abrirme sus puertas para realizar este proyecto, en especial a Cynthia por formar parte y poner su tiempo al servicio de tus compañeros.

A las Dras. Pilar Matía y Carmen Gil, por prestar su ayuda en los momentos de necesidad.

A la Dra. Carmen Collado por acompañarme en el último tramo de este proyecto. Gracias por compartir tu saber y tiempo conmigo. Los retos difíciles merecen la pena porque durante el camino se conoce gente como tú, ejemplo de compañerismo y trabajo duro.

A mis compañeros del Hospital de Villalba. Gracias Nuria, Gloria y Leo por hacerme sentir parte indispensable del equipo y vuestra confianza profesional.

A mis dietistas-nutricionistas de ADDINMA, por darme fuerzas para seguir luchando por lo que creo justo. Gracias Marta, Carmen y Mónica, por pensar que tengo lo que hace falta para llegar lejos. Gracias Isa Y, porque me demostraste que nosotras podemos. A Rosi, Myr, Lucía y Aruka por encontrarnos en la universidad y permanecer en mi vida.

A mis Sanvis, porque no me puedo imaginar la vida sin vosotros. Gracias por creer en mí, ser ejemplo de fortaleza y superación, ser abrazos ante las frustraciones, y la mejor compañía para reír sin motivo.

A mis Pixus por crecer conmigo. Con vosotras me siento en casa, y eso me ayuda a coger fuerzas para superar los momentos difíciles. Brindo para que siempre sea así.

A mi gran familia, porque me siento la persona más afortunada al pensar en todos los que me quieren y apoyan de manera incondicional.

A mi hermana, por inspirarme, cuidarme, enseñarme y quererme. Eres única e irrepetible. Gracias por darme a mis sobris, que son la alegría de nuestras vidas.

A mis padres, por darme la existencia y los pilares con los que guiar mi vida. Gracias por seguir junto a mi cuando escojo los caminos difíciles, por facilitarme los pasos, por darme las herramientas. Este proyecto es vuestro, porque sin vosotros no lo hubiese logrado.

GLOSARIO

SIC: síndrome de intestino corto

ID: intestino delgado

FI: fallo intestinal

NPD: nutrición parenteral domiciliaria

CCK: colecistoquinina

PYY: péptido YY

GLP-1: Péptido similar al Glucagón 1

GLP-2: Péptido similar al Glucagón 2

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

CI: calorimetría indirecta

MLG: masa libre de grasa

MG: masa grasa

GH: hormona del crecimiento

OAG: β -oxidación de los ácidos grasos

NP: nutrición parenteral

NE: nutrición enteral

MCT: triglicéridos de cadena media

ÍNDICE

Resumen	1-2
----------------------	-----

Abstract	3-4
-----------------------	-----

I. INTRODUCCIÓN

1. Síndrome de Intestino Corto

1.1. Concepto.....	5
1.2. Epidemiología.....	5-6
1.3. Etiología.....	6
1.4. Fisiopatología.....	7-9
1.5. Clasificación.....	10
1.5.1. Factores pronósticos.....	11-13
1.5.2. Características clínicas.....	13-15
1.6. Factores que determinan el estado nutricional.....	15-18
1.7. Tratamiento.....	18
1.7.1. Tratamiento nutricional.....	18-24
1.7.2. Tratamiento farmacológico.....	24
1.7.3. Tratamiento quirúrgico.....	25-26

2. Microbiota intestinal

2.1. Concepto y evolución de la microbiota intestinal.....	27-29
2.2. Funciones de la microbiota intestinal.....	30-32
2.3. Composición de la microbiota intestinal.....	32
2.3.1. Microbiota en sujetos sanos.....	32-34
2.3.2. Microbiota en sujetos con patologías.....	35-37
2.4. Dieta y microbiota.....	37-39

II.	JUSTIFICACIÓN.....	40
III.	HIPÓTESIS.....	41
IV.	OBJETIVOS.....	41
V.	MATERIALES Y MÉTODOS	
	5.1 Diseño del estudio.....	42
	5.1.1 Muestra.....	42-43
	5.1.2 Fases del estudio.....	44
	5.1.3 Variables estudiadas.....	44-48
	5.1.4 Material empleado para el desarrollo del estudio.....	48-50
	5.2 Metodología.....	50
	5.2.1 Recogida, almacenamiento y traslado de muestras.....	51-52
	5.2.2 Procesado de las muestras y registros.....	53-57
	5.2.3 Análisis estadísticos.....	58-65
	5.3 Consideraciones éticas.....	65-66
VI.	RESULTADOS	
	6.1 Descripción de la muestra.....	67-69
	6.2 Características y análisis de la ingesta dietética.....	70-76
	6.3 Tratamiento.....	76-77
	6.4 Valoración nutricional.....	78
	6.4.1 Composición corporal.....	78-79

6.4.2	Gasto energético.....	80
6.4.3	Parámetros analíticos.....	80-87
6.4.4	Desnutrición.....	88
6.5	Microbiota.....	89-101
6.5.1	Microbiota y dieta oral.....	102-105
6.5.2	Microbiota y estado nutricional.....	105
VII.	DISCUSIÓN.....	106-116
VIII.	CONCLUSIONES	117-118
	BIBLIOGRAFÍA.....	119-128
	ANEXO 1.....	129-130
	ANEXO 2.....	131-132
	ANEXO 3.....	133-138
	ANEXO 4.....	139

RESUMEN

Antecedentes:

La microbiota intestinal ha demostrado influir en la producción de sustancias como los ácidos grasos de cadena corta u hormonas intestinales, que juegan un papel importante en el proceso de adaptación tras la resección intestinal en el Síndrome de Intestino Corto (SIC), por lo que podría suponer un nuevo factor pronóstico en el desarrollo de Fallo Intestinal (FI).

Objetivos:

Estudiar la microbiota en los pacientes con SIC. Caracterizar las disbiosis que la presencia o ausencia de colon, así como de FI puede inducir en estos sujetos, teniendo en cuenta la ingesta dietética y el estado nutricional.

Materiales y métodos:

Estudio multicéntrico transversal observacional en pacientes > 18 años, con 4 grupos de SIC (con y sin FI, con y sin colon) y 1 grupo control. Se estudió microbiota mediante tecnología de secuenciación basadas en 16 S ARN ribosómico. Se tuvo en cuenta la ingesta dietética, el soporte nutricional, parámetros del estado nutricional (antropométricos, gasto energético, bioquímicos: hematológicos y orina).

Resultados:

Se incluyeron 20 pacientes con SIC y 20 controles de ambos sexos. Los pacientes con SIC presentaron una mayor abundancia relativa de Verrucomicrobia y Fusobacteria, y un

descenso de Bacteroidetes, en comparación con sujetos sanos. La ausencia de colon disminuyó la presencia de Verrucomicrobia, *Enterobacteriaceae* y *Veillonella*. La presencia de FI produjo disminución de la diversidad bacteriana en pacientes con colon. La ingesta deficitaria de proteínas aumentó los Bacteroidetes, mientras que una ingesta insuficiente de fibra disminuyó Actinobacteria en pacientes con SIC.

Conclusiones:

La microbiota de los pacientes con SIC difiere de la de los sujetos sanos. Además, las disbiosis que se producen dependen de la presencia o no de colon en continuidad, así como del desarrollo o no de FI.

Palabras clave: síndrome de intestino corto, microbiota, fallo intestinal, ingesta dietética.

ABSTRACT

Background:

Gut's microbiota has shown to influence the production of substances such as short chain fatty acids or gut's hormones, which play an important role in the intestinal adaptation following resection in Short Bowel Syndrome (SBS). Because of this, it could be a new prognostic factor in the development of Intestinal Failure (IF).

Aims:

Study gut's microbiota in patients with SBS. Characterize the dysbiosis induced by the presence or absence of colon, as well as IF, taking into account their dietary intake and nutritional status.

Materials and methods:

Multicenter observational cross-sectional study in patients over eighteen years, with four SIC groups (with and without IF, with and without colon) and one control group. Microbiota was studied by sequencing technology based on 16 S ribosomal RNA. Dietary intake, nutritional support, nutritional status parameters (anthropometric, energy expenditure, biochemical, hematological and urine) were studied as well.

Results:

Twenty patients with SIC and twenty controls of both sexes were included. The patients with SIC had a greater relative abundance of Verrucomicrobia and Fusobacteria, and a decrease of Bacteroidetes, compared to healthy subjects. The absence of colon decreased the presence of Verrucomicrobia, *Enterobacteriaceae* and *Veillonella*. The presence of IF resulted in decreased bacterial diversity in patients with colon. Inadequate

protein intake increased Bacteroidetes, whereas an insufficient intake of fiber decreased Actinobacteria in patients with SIC.

Conclusions:

The microbiota of patients with SBS is different compared to healthy subjects. In addition, the dysbioses produced depend on the presence or absence of colon in continuity, as well as the development or not of IF.

Key words: short bowel syndrome, microbiota, intestinal failure, dietary intake.

I. INTRODUCCIÓN

1. Síndrome de Intestino Corto

1.1 Concepto

El síndrome de intestino corto (SIC) fue descrito por primera vez en 1880, cuando un paciente tras una resección intestinal, que supuso la pérdida de 205 cm de intestino delgado (ID), sobrevivió con una función intestinal conservada¹. En 1935 se publicó una de las primeras series de pacientes, con resecciones mayores de 200 cm de ID, que mostró supervivencias globales del 66,5%, llegando a concluir que resecciones del 33% del ID permitían una supervivencia sin serias consecuencias, mientras que resecciones del 50% representaban el límite superior de seguridad².

De manera que en la actualidad el concepto de SIC se define como un cuadro de malabsorción de micro y macronutrientes que se produce por una resección intestinal superior al 50% del ID (con < 2 m de ID remanente)^{3,4}.

1.2 Epidemiología

La verdadera incidencia y prevalencia del SIC es desconocida, pues no existen bases de datos de estos pacientes. Algunos estudios han estimado una prevalencia de 4 pacientes por 10.000 habitantes en Estado Unidos^{3,5} y actualmente ORPHANET, portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos, categoriza el SIC dentro de las enfermedades raras con número ORPHA104008 y le calcula una prevalencia de 1-9 pacientes por 100.000⁶.

El SIC se ha descrito como la principal causa de fallo intestinal (FI) crónico y representa aproximadamente el 50% de los adultos y el 75% de los niños con Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) en Europa⁷.

1.3 Etiología

Las causas del SIC varían según la edad de los pacientes.

En los niños las etiologías más frecuentes son las malformaciones congénitas, algunas de ellas como la atresia intestinal (yeyunal o ileal), el vólvulo intrauterino, la aganglionosis o gastrosquisis se producen durante el desarrollo en el periodo intrauterino. Otras anormalidades como el vólvulo o la enteritis necrotizante son formas adquiridas durante el periodo neonatal⁸.

En adultos jóvenes la causa más frecuente es la resección intestinal por enfermedad de Crohn, mientras que en los de mayor edad es la necrosis isquémica del intestino (por patología arterial o venosa) y la enteritis rádica, siendo menos frecuentes las debidas a tumores o traumatismos que afecten a la cavidad abdominal⁹.

Otras causas menos frecuentes que pueden dar lugar al SIC son las resecciones amplias por complicaciones quirúrgicas, entre ellas la cirugía bariátrica, esprue, esclerodermia o síndrome de pseudoobstrucción intestinal crónica^{3,9}.

Además, existen diferencias entre países en relación con la distinta prevalencia de algunas de las etiologías que dan lugar al SIC, como la enfermedad inflamatoria intestinal que es más prevalente en Europa que en Asia¹⁰.

1.4 Fisiopatología

La fisiopatología de los pacientes con SIC es muy heterogénea, dependiendo fundamentalmente del tipo y longitud del intestino remanente y de la presencia o ausencia de colon. La mucosa epitelial intestinal se caracteriza por un proceso continuado de renovación a través de la proliferación, migración y diferenciación de las células (los enterocitos, las células neuroendocrinas, las células caliciformes o células de Paneth), que finaliza con la apoptosis.

Al principio, tras la resección intestinal, debido al aumento de la secreción ácida del estómago y a la aceleración del tránsito intestinal, suele producirse diarrea, cuya gravedad es variable según la longitud y la zona de intestino resecada. Además, no todas las resecciones intestinales que dan lugar a un SIC, producen los mismos problemas de manejo¹¹.

Las resecciones proximales o yeyunales presentan un tratamiento menos problemático que las resecciones distales, puesto que la extensión estructural y la adaptación funcional del íleon es mayor que la del yeyuno o duodeno. De hecho, los pacientes con anastomosis yeyunoileales rara vez precisan soporte nutricional intravenoso ya que el íleon remanente y el colon compensan la ausencia de las partes resecadas. Además, suelen mantener una adecuada hidratación por dos razones: en primer lugar, las uniones en el íleon son menos permeables que en el yeyuno, por lo que entra menos agua en el lumen ileal tras la ingestión de comida hiperosmótica; en segundo lugar, el colon tiene una gran capacidad para la absorción de fluido, aproximadamente 1,5-5 L de líquido por día^{12,13}. Sin embargo, este tipo de resecciones puede dar lugar a déficit en la absorción del hierro,

el fósforo y vitaminas hidrosolubles, especialmente el ácido fólico. Además, la resección yeyunal disminuye la concentración de las hormonas reguladoras producidas por las células del yeyuno. Este proceso es frecuente tras la resección, pero transitorio y suele durar unas semanas o meses, y puede conducir a una mayor producción de secreción gástrica, debido a la disminución de la secreción de colecistoquinina (CCK) y secretina (que tienen un efecto inhibitorio sobre la gastrina y la secreción ácida), dando como resultado una disminución del pH proximal del ID, que puede desnaturalizar las enzimas pancreáticas y perjudicar la digestión. Además, disminuye la producción de motilina¹¹.

La resección ileal es peor tolerada, ya que el íleon es un segmento intestinal que interviene en la regulación de la motilidad intestinal y en la absorción de algunos nutrientes, como la vitamina B12. La resección del íleon distal puede conducir a deficiencia de vitamina B12, debido a la pérdida de receptores^{11,14}. Por el contrario, la hipersecreción gástrica es menos frecuente que en las resecciones yeyunales¹⁵. Además, en el íleon distal se reabsorben las sales biliares, por lo que su resección puede dar lugar a malabsorción de grasas, con esteatorrea y/o ácidos biliares en heces (diarrea biliar), así como deficiencias de vitaminas hidrosolubles y liposolubles, dependiendo de la extensión de la misma^{11,16}. Estos pacientes presentan un vaciamiento gástrico y un tránsito intestinal acelerado, debido a la disminución de la producción de mediadores hormonales de la digestión como Péptido YY (PYY), Péptido similar al Glucagón 1 (GLP-1) y Péptido similar al Glucagón 2 (GLP-2), especialmente en pacientes sin colon. Sin embargo, los pacientes con anastomosis yeyunocólicas

suelen tener un vaciado gástrico y tiempos de tránsito de comida sólida normales, debido al aumento de las concentraciones de estos mediadores hormonales, que tienen lugar en presencia del colon^{11,17}.

Cuando en la resección intestinal hay pérdida de la válvula ileocecal, el tránsito intestinal se acelera, facilitando la aparición de diarrea y de sobrecrecimiento bacteriano en el ID. Además, puede dar lugar a malabsorción de grasas, con esteatorrea y ácidos biliares en heces, así como deficiencias de vitaminas hidrosolubles y liposolubles¹¹.

Si el paciente, además de pérdida de parte del ID, presenta resección del colon, nos encontraremos con la aceleración del tránsito intestinal y del vaciamiento gástrico causada por la disminución de PYY, GLP-1 y GLP-2¹⁶; lo que produce un aumento de la amplitud, velocidad y distancia de propagación de las contracciones intestinales tras la ingesta, y deriva en un menor contacto de los nutrientes con la mucosa intestinal, disminuyendo la capacidad de absorción de agua y electrolitos. De hecho, los pacientes con yeyunostomías presentan un mayor grado de malabsorción, pues muestran los mismos déficits de los pacientes con anastomosis yeyuno-cólicas, pero sin la ventaja de reabsorción de agua y sales minerales, ni de la producción de energía del colon^{14, 16}. La deficiencia de magnesio es habitual, puesto que se absorbe normalmente en el intestino distal y en el colon¹⁷.

1.5 Clasificación

Anatómicamente los pacientes con SIC se clasifican en tipo 1, 2 y 3 dependiendo de la configuración del intestino remanente^{3,4}.

- Tipo 1: yeyunostomías terminales
- Tipo 2: anastomosis yeyunocólicas sin válvula ileocecal
- Tipo 3: anastomosis yeyuno-ileo-cólicas que conservan válvula ileocecal

Los casos más graves de SIC originan un FI definido como un cuadro malabsortivo muy grave en el que el paciente es incapaz de mantener un adecuado estado de hidratación y/o nutrición sin el aporte de un soporte intravenoso (nutrición parenteral y/o sueroterapia y electrolitos)¹⁸. Funcionalmente podemos clasificar a los pacientes con FI en Tipo I, II y III.

- Tipo I: se produce por una situación aguda, en la que el paciente precisará de soporte intravenoso a corto plazo.
- Tipo II: se produce por la prolongación de una situación aguda, en el que el paciente se encuentra metabólicamente inestable y requiere de soporte intravenoso durante varias semanas o meses.
- Tipo III: se produce por una afección crónica, en pacientes metabólicamente estables, pero que requieren de soporte intravenoso durante meses o años. Esta condición puede ser reversible o irreversible.

Se denominará insuficiencia intestinal a los pacientes que no precisen de este tipo de soporte intravenoso¹⁸.

1.5.1 Factores pronósticos

La adaptación intestinal es un proceso espontáneo que trata de asegurar una absorción más eficiente de nutrientes por unidad de longitud del intestino remanente⁵, y produce un aumento de la zona de absorción (adaptación estructural) y/o un enlentecimiento del tránsito intestinal (adaptación funcional). Mientras que el íleon puede hacer ambas, el yeyuno solo podrá desarrollar adaptación funcional¹⁹.

La probabilidad de desarrollar FI se ha asociado a la longitud del ID residual en continuidad, la anatomía, integridad, función y la capacidad de adaptación del intestino remanente, la condición clínica subyacente, la preservación de válvula ileocecal y/o colon, el desarrollo de hiperfagia, el tiempo transcurrido desde la resección intestinal, la edad del paciente, o si presenta una gastrectomía previa, fístulas o disbiosis^{3, 20}.

- La longitud y configuración del intestino remanente se relaciona con la probabilidad de dependencia de nutrición parenteral (NP) para mantener un estado nutricional y/o hidroelectrolítico adecuado²⁰. Por ejemplo, se ha visto que pacientes con anastomosis yeyuno-ileo-cólicas que conservan válvula ileocecal, sólo suelen presentar FI cuando el ID es <35 cm, mientras que en pacientes con anastomosis yeyunocólicas suele presentarse con yeyuno remanente <60-65 cm, y en pacientes con yeyunostomías terminales cuando presentan <115 cm de yeyuno^{4, 19}.
- La funcionalidad del intestino remanente, permite conocer por qué intestinos más cortos pueden desarrollar una mayor capacidad adaptativa que

intestinos más largos pero que presenten patologías asociadas como enteritis rádica, pseudoobstrucción intestinal o enfermedad de Crohn. Esta funcionalidad puede ser evaluada de diferentes maneras, como medir las pérdidas energéticas en heces, los niveles de Apo A IV²¹ o los niveles plasmáticos de citrulina²². La citrulina es un aminoácido que no se ingiere con las proteínas dietéticas, sino que es producido por el enterocito como producto metabólico de la glutamina y otros aminoácidos, que es convertido en arginina por el ri n n^{23- 25}.

- La preservación del colon en continuidad es importante en el pronóstico del manejo hidroelectrolítico. Su presencia enlentece el tránsito intestinal y estimula la adaptación intestinal. Además, tras resecciones amplias de ID adquiere la capacidad de absorber hasta 5 L por d a²⁶ y recuperar alrededor de 500 Kcal/d a²⁷ mediante la absorción de ácidos grasos de cadena media y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos en la fermentación de la microbiota col nica^{28, 29}.
- La preservación de la válvula ileocecal enlentece la motilidad intestinal, lo que ayuda a una mejor regulación de la salida de fluidos y nutrientes al colon³⁰. Además, es un factor pronóstico pues su presencia actúa en la prevención del desarrollo de complicaciones como el sobrecrecimiento bacteriano³¹.
- El desarrollo de la hiperfagia se ha descrito aproximadamente en el 81% de estos individuos (ingesta energética >1,5 veces el gasto energético ba-

sal). La hiperfagia da lugar a un aumento de la superficie absortiva intestinal y presenta una correlación negativa con la absorción de grasa y el índice de masa corporal^{32, 33}.

- La microbiota intestinal podría ser un condicionante a la hora de desarrollar FI. Se ha descrito que los pacientes con SIC presentan disbiosis, con una presencia aumentada de *Lactobacillus mucosae* y una disminución de la diversidad del género *Clostridium*³⁴.

El desarrollo de una exitosa o suficiente adaptación intestinal depende además de factores extra-intestinales como son: la respuesta inflamatoria, las lesiones sistémicas y abdominales, la restricción de la ingesta dietética por vía oral o hipofagia, así como la respuesta a los distintos tratamientos y factores psicosociales¹⁹. La probabilidad de que un paciente con FI consiga una adaptación espontánea que derive en insuficiencia intestinal puede llevar generalmente de 1 a 2 años en los adultos y un mayor tiempo en los niños, produciéndose aproximadamente en el 50% de los adultos y hasta un 73% de los niños tras la resección intestinal³⁵⁻³⁷.

1.5.2 Características clínicas y efecto de malabsorción

La clínica presentada por los pacientes con SIC dependerá de la extensión y anatomía del intestino resecado, así como de la capacidad adaptativa que desarrolle el intestino remanente durante los dos primeros años⁵.

En estos pacientes además de las complicaciones señaladas anteriormente (hipersecreción gástrica, aceleración del tránsito intestinal, diarrea biliar, esteatorrea, sobrecrecimiento bacteriano...) y de las manifestaciones clínicas

resultantes de la malabsorción de nutrientes, pueden desarrollarse otras complicaciones¹¹.

El 25% de los pacientes con SIC con anastomosis yeyunocólicas pueden desarrollar cálculos renales de oxalato cálcico³⁸. La deficiencia de sales biliares no permite una correcta solubilización y absorción de los ácidos grasos, que forman jabones con el calcio, lo que produce un exceso de oxalato libre que es absorbido por la mucosa colónica y excretado por el riñón.

La depleción de sodio, especialmente frecuente en los pacientes con yeyunostomías, puede dar lugar a un hiperaldosteronismo secundario, y esto aumentar las pérdidas renales de magnesio³⁹. La hipomagnesemia disminuye la secreción y función de la paratohormona, con disminución de la formación de 1-25 (OH)₂ vitamina D, que puede influir en una menor absorción de este mineral⁴⁰.

Los cálculos biliares ocurren en el 25-45 % de los pacientes con SIC, debido a la disminución de los depósitos de ácidos biliares tras las resecciones ileales, impidiendo una correcta solubilización del colesterol^{11, 40}. Muchos de estos cálculos son asintomáticos, y solo un 10% de los pacientes desarrollan colecistitis. Además, esta comorbilidad es más prevalente en los pacientes con resecciones intestinales extensas, en ausencia de válvula ileocecal y en pacientes con enfermedad de Crohn, mientras que la presencia de colon en continuidad no parece favorecer ni disminuir su aparición^{11, 40}.

La acidosis D-láctica representa una complicación infrecuente, pero importante por su sintomatología. Se debe a un cambio de la microbiota debido a

un sobrecrecimiento de bacterias acidolácticas, que producen D-lactato durante la fermentación de los carbohidratos, y que puede dar lugar a manifestaciones neurológicas sin focalidad, acidosis metabólica con aumento de anión gap con niveles normales de ácido L-láctico^{11, 39}.

1.6 Factores que determinan el estado nutricional

Los pacientes con SIC presentan un riesgo elevado de presentar desnutrición y deficiencias nutricionales debido a la pérdida anatómica de parte del ID que compromete la absorción de los macronutrientes, micronutrientes y fluidos, precisándose una monitorización continua⁴¹.

La evaluación del estado nutricional debe incluir una historia médica, nutricional y farmacológica, de manera que podamos conocer en qué grado se cubren las necesidades del organismo, permitiendo detectar posibles deficiencias y conocer los distintos factores que la influyen.

Siempre que se pueda, la evaluación del estado nutricional debe incluir el estudio del gasto energético mediante calorimetría indirecta (CI) que es el método de referencia, si bien no está disponible en la práctica clínica diaria en muchos centros.

Los pacientes con SIC necesitan ingerir una gran cantidad de energía para compensar la disminución de su capacidad de absorción y mantener un peso estable⁴².

La hiperfagia compensadora puede llegar a dar ingestas del 200% a 400% de lo calculado teóricamente por la ecuación de Harris-Benedict⁴³.

El estudio de la composición corporal es uno de los aspectos más importantes relacionados con la nutrición, pues ayuda a comprender el efecto que tienen sobre él factores como la dieta, el crecimiento, la actividad física, la enfermedad y otros

factores del entorno. En los pacientes con SIC, la composición corporal puede estar afectada por la existencia de desnutrición y deshidratación. Como en otras situaciones clínicas la desnutrición relacionada con la enfermedad crónica se caracteriza por una progresiva reducción de la masa libre de grasa (MLG) y de la masa grasa (MG), que se relaciona con aumento de la mortalidad, peores resultados clínicos, aumento de los costes y empeoramiento de la calidad de vida⁴⁴.

En los casos en que se desea evaluar el estado nutricional, es interesante conocer los hábitos alimentarios y los alimentos que se consumen para saber la ingesta de nutrientes. La dieta y sus modificaciones han sido parte de los métodos utilizados en el tratamiento del paciente con SIC⁴⁵⁻⁴⁷, ya fuese sola o en combinación con otros componentes específicos como la glutamina o la hormona de crecimiento (GH)^{48, 49}. Este aspecto será tratado en profundidad en el apartado 1.7.1 Tratamiento nutricional.

Por último, para realizar una adecuada valoración nutricional se deben tener en cuenta los parámetros hematológicos y bioquímicos, que permitirán conocer una estimación a nivel plasmático o celular de las concentraciones o cantidades de nutrientes y/o de la situación de las funciones metabólicas o corporales en las que están directamente implicados. También la determinación de los niveles de algunos electrolitos y micronutrientes en orina puede informarnos de la existencia de menores niveles corporales y/o un aumento en la reabsorción tubular de los mismos. En los pacientes con SIC se monitorizarán los niveles de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, puesto que el tránsito acelerado y la esteatorrea puede provocar su malabsorción; mientras que las deficiencias de las vitaminas hidrosolubles B1, B2, B6, y C son infrecuentes, ya que son absorbidas por el ID residual en pequeñas

cantidades^{11, 50}. Es muy importante monitorizar los niveles de vitamina B12 en los pacientes con resecciones del íleon terminal y en los casos de sobrecrecimiento bacteriano. En las resecciones proximales de ID se monitorizarán los niveles de calcio (Ca), magnesio (Mg) y hierro (Fe), así como el ácido fólico (Ac Fol), pues su deficiencia es habitual en estos pacientes^{12, 50}. La falta de absorción y bajos aportes de algunos oligoelementos esenciales, cómo en el caso del zinc (Zn) y el cobre (Cu), hace que se deba vigilar sus niveles sanguíneos, así como su ingesta dietética y/o su suplementación en la NP⁵⁰.

Además, conociendo que una proteína consiste en aminoácidos (aa) unidos por enlaces peptídicos, que cuando se ingieren son hidrolizados por proteasas y peptidasas para generar aa, dipéptidos y tripéptidos, y que estos productos son utilizados por las bacterias en el ID o absorbidas por los enterocitos, puede ser de interés conocer los niveles sanguíneos de aa⁵¹.

Dentro de la información que los parámetros bioquímicos pueden ofrecer sobre los pacientes con SIC, no todos están relacionados con el estado nutricional o el grado de inflamación. Algunos, como la citrulina, son biomarcadores sensibles y específicos del intestino funcional residual. La citrulina es un aminoácido producido exclusivamente por los enterocitos, que no se incorpora a las proteínas⁵² y cuyos niveles plasmáticos son independientes del estado nutricional o de la presencia de hepatopatía⁵³, aunque en situaciones de inflamación desciende de manera no significativa⁵⁴. Además, los niveles de citrulina plasmática se relacionan con la tolerancia a la nutrición enteral (NE)⁵⁵.

Por otro lado, se conoce que para la metabolización de ácidos grasos de cadena larga (AGCL) como el palmítico, esteárico u oleico, muy abundantes en nuestra

dieta habitual, se precisa de un correcto funcionamiento de la β -oxidación de los ácidos grasos (OAG) en la mitocondria. Esta OAG representa una importante fuente de energía, sobre todo en situaciones de ayuno o de estrés metabólicos. El corazón, el músculo esquelético y el hígado son particularmente dependientes de esta vía. Más de 25 enzimas y transportadores están implicado en ella y requiere de distintas etapas, como el ciclo de la carnitina, para pasar los AG a la matriz mitocondrial⁵⁶. Puesto que los pacientes con SIC que presentan FI, tienen un aporte de lípidos por vía intravenosa y/o dietética, que difiere de la fisiología natural de digestión, absorción y metabolización de los lípidos, tal vez esta ruta pueda verse afectada en alguno de sus puntos, lo que podría dar lugar a una menor eficiencia energética en el uso de estos sustratos, de ahí el interés de estudiar los niveles de carnitina y acilcarnitinas en estos pacientes.

1.7 Tratamiento

Los objetivos que se persiguen en el tratamiento de los pacientes con SIC se basan en optimizar la asimilación de los nutrientes para disminuir las secuelas de la desnutrición y prevenir las complicaciones de la propia enfermedad, así como de su tratamiento. El tratamiento incluye la aproximación nutricional, farmacológica y quirúrgica.

1.7.1 Tratamiento nutricional

Nutrición parenteral

La NP se usó por primera vez para el tratamiento de los pacientes con intolerancia a la vía enteral en 1940^{57, 58}. Su empleo médico se extendió tras observar unos peores resultados clínicos en aquellos pacientes malnutridos.

Tras la resección intestinal los pacientes con SIC suelen requerir NP por un período más o menos largo dependiendo de la amplitud de la resección y de los factores pronósticos previamente comentados. Posteriormente, la NP se combina con la introducción de la dieta oral y/o la nutrición enteral para incentivar el proceso de adaptación intestinal¹⁹. Se hablará de NPD cuando el paciente con SIC precise de este tipo de soporte nutricional en su domicilio. Han transcurrido 50 años desde que en 1967 se usó por primera vez este tipo de soporte nutricional en el domicilio⁵⁹, y que actualmente representa el tratamiento estándar en estos pacientes, ya que ofrece una supervivencia alta y sus resultados a largo plazo ofrecen beneficios superiores a las complicaciones que pueda generar^{14, 20, 39}.

No obstante, la NPD entraña complicaciones relacionados con el catéter como un aumento del riesgo de infecciones, oclusiones o trombosis venosas; metabólicas como la hepatopatía y enfermedad metabólica ósea; así como psicosociales, y de calidad de vida^{5, 60, 61}. La mortalidad asociada sus complicaciones en estudios a largo plazo ha sido del 5-20%^{7, 62, 63}.

La Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), mediante un panel de expertos ha propuesto una clasificación clínica del FI tipo III basada en las necesidades de aportes intravenosos de energía y volumen (Tabla 1) de estos pacientes, con el objetivo de facilitar la comunicación y la cooperación entre los profesionales a través de una categorización más objetiva, para ser utilizados en la práctica clínica, la gestión, en los estudios epidemiológicos y la investigación clínica¹⁸.

Tabla 1. Clasificación clínica del FI según necesidades de energía y fluidos.

Necesidades de suplementación intravenosa ^a (Kcal/Kg de peso)	Necesidades de volumen suplementario ^b (ml)			
	[1] ≤1000	[2] 1001-2000	[3] 2001-3000	[4] >3000
0 (A)	A1	A2	A3	A4
1-10 (B)	B1	B2	B3	B4
11-20 (C)	C1	C2	C3	C4
>20 (D)	D1	D2	D3	D4

Adaptada de Pironi et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2015;34:179.

^a Media diaria del total de energía infundida por semana= (energía infundida al día x número de días de infusión por semana)/7.

^bMedia diaria del total de volumen infundido por semana= (volumen infundido al día x número de días de infusión por semana)/7

Nutrición enteral

La NE administrada por sonda o por vía oral, sola o en combinación con la dieta oral, se utiliza en los pacientes con SIC que no cubren sus requerimientos nutricionales. La NE ha demostrado incrementar la absorción de macronutrientes en pacientes con y sin colon en continuidad⁶⁴. En algunos pacientes con SIC y FI con baja dependencia de la NP, la nutrición enteral puede permitir la retirada de la NP¹⁹. La NE continua podría maximizar la adaptación intestinal tras la resección intestinal, si bien su superioridad frente a la alimentación oral no ha sido demostrada en estudios con adultos^{19, 65}.

En general, se recomienda utilizar fórmulas poliméricas en estos pacientes⁶⁶, ya que las fórmulas elementales no han demostrado beneficios en la absorción neta de energía y sin embargo presentan una mayor osmolaridad⁶⁷.

Si nos centramos en los nutrientes específicos, los estudios han observado que:

- Las grasas, en general, suelen promover la adaptación intestinal. Comparadas con dietas estándar, las dietas con una alta proporción de grasas se han asociado con incrementos significativos de las vellosidades intestinales a los 14 días de la resección intestinal en ratas⁶⁸. Por el contrario, dietas con el mismo contenido calórico pero menor proporción de grasas se asocian con menores marcadores de adaptación intestinal⁶⁹. Además, los AGCL parecen inducir una adaptación superior que los de cadena media tras la resección^{70, 71}. Sin embargo, los resultados en estudios animales no pueden ser trasladados al ámbito clínico, puesto que los pacientes con SIC y colon en continuidad no suelen tolerar dietas altas en grasa, ya que suelen reducir la absorción de otros nutrientes y producir esteatorrea¹⁴.
- En cuanto a los hidratos de carbono, a pesar de la malabsorción, el almidón parece ser el principal sustrato para la fermentación bacteriana del colon, aunque la ingesta de fibra soluble parece mejorar la producción de AGCC en el colon²⁹.
- El uso de aminoácidos como la glutamina no ha demostrado conducir a un aumento de la adaptación del intestino en pacientes con SIC¹⁹.

Dieta oral

El tratamiento dietético de los pacientes con SIC dependerá del tramo reseado y del tipo de anastomosis, y deberá individualizarse según las necesidades de cada paciente^{9, 14, 20}.

Los modelos animales de SIC han demostrado que la composición de la dieta juega un papel importante en el proceso del crecimiento adaptativo (profundidad de cripta, altura de las vellosidades, proliferación celular) de la mucosa residual del ID tras una resección masiva de este; aunque existe poca evidencia de esta adaptación estructural del ID en pacientes con SIC⁷². Sin embargo, los distintos estudios en relación al tema parecen corroborar el hecho de que el crecimiento y / o función de la mucosa del ID depende de la presencia de alimento y/o nutrientes en el lumen intestinal⁶⁵, puesto que se observa una atrofia de la mucosa del ID en adultos sanos a los que se les sometió a NP exclusiva, frente a aquellos que siguieron recibiendo alimentación por vía entérica⁷³.

Los programas de rehabilitación intestinal típicamente incorporan una modificación individualizada de la dieta oral como piedra angular del tratamiento, basada en la tolerancia subjetiva del paciente⁴⁵⁻⁴⁷, y guiada por un dietista-nutricionista que adecue la alimentación a los requerimientos.

Los estudios han observado que se pueden beneficiar de recomendaciones como la restricción de líquidos juntos con las comidas, consumir alimentos espesos y secos, así como evitar elaboraciones caldosas, con un uso liberalizado de la sal. Además, para cubrir las necesidades de líquidos en pacientes que

presenten grandes pérdidas de fluidos (yeyunostomías), pueden utilizarse soluciones de rehidratación oral (con una concentración óptima de Na de 120 mEq/l) y se evitarán los líquidos hipo o hiperosmolares^{3, 14}.

En los pacientes con colon en continuidad se recomienda realizar una dieta rica en hidratos de carbono complejos (50-60% de las calorías totales), que fomenten la producción de AGCC y por tanto la recuperación energética mediante la fermentación colónica. No se recomienda la adición de fibra soluble (ej. pectina) porque no ha demostrado beneficio para mejorar la absorción intestinal. Además, la lactosa no debe ser retirada de la alimentación, a no ser que se presente intolerancia clara asociada^{45,46}.

Los pacientes con colon deben realizar tres comidas diarias con un mínimo de otras dos o tres pequeñas ingestas a lo largo del día, restringir la grasa de la dieta, y podrían beneficiarse del uso de aceites con triglicéridos de cadena media (MCT) para aumentar el aporte energético de la dieta, aunque debe pausarse de manera controlada, pues a dosis altas puede producir diarreas, vómitos o cetosis⁷⁴. Además, estos pacientes precisarán restricción de oxalatos, y se fomentará una ingesta adecuada de lácteos, para prevenir la nefrolitiasis. La ingesta proteica se recomienda que sea el 20% de las calorías diarias, de manera que cubra unas necesidades de 1-1.5 g de proteínas por kg peso¹⁴.

Los pacientes con yeyunostomías deben realizar de cuatro a seis pequeñas comidas diarias, no precisan de restricción de grasas, ya que estas tienen el efecto de retrasar el vaciado gástrico, así como tampoco de oxalatos. Se aconsejará una alimentación en la que el 40-50% de las calorías provengan de los hidratos de carbono, restringiendo la ingesta de los carbohidratos sencillos. La

ingesta proteica recomendada deberá cubrir unas necesidades de 1-1.5 g de proteínas por kg peso. La ingesta calórica en forma de grasas puede alcanzar el 30-40% de la energía diaria total, y no se ha visto beneficio de restringir o aportar distintos tipos de grasas⁷⁵.

Además, con la evidencia actual, no se recomienda la adición de glutamina, probióticos u otros nutrientes específicos a la dieta de los pacientes con SIC para promover la adaptación intestinal⁷⁵.

Las deficiencias de micronutrientes en la población con SIC pueden existir incluso en aquellos pacientes capaces de mantener un equilibrio energético y proteico, y la hiperfagia también puede contribuir a las pérdidas excesivas de micronutrientes y líquidos por el empeoramiento de la diarrea⁷⁶. Por lo que realizar una adecuada encuesta dietética en estos pacientes es imprescindible a la hora de realizar una adecuada valoración nutricional.

1.7.2 Tratamiento farmacológico

En estos pacientes se debe tener en cuenta la pobre absorción oral de muchos medicamentos. En general, se recomienda administrarlos en polvo o en soluciones líquidas, sin sorbitol, para no aumentar la diarrea. No deben utilizarse formulaciones con cubierta entérica o de liberación retardada. Si la administración oral no consigue una absorción suficiente del fármaco, deberían considerarse vías alternativas de administración como la transdérmica, bucal, rectal, o intravenosa, si existiesen⁷⁷.

El tratamiento de la diarrea se debe plantear de forma escalonada en función de la respuesta, y puede ser necesario el empleo de varios fármacos antidiarreicos, antisecretores, quelantes de las sales biliares y enzimas pancreáticos⁷⁶. Para el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano se requiere la administración de antibióticos, generalmente administrados de forma cíclica y con diferentes pautas para evitar la aparición de resistencias bacterianas. La administración puede ser por vía oral con antibióticos no absorbibles (neomicina, vancomicina) o metronidazol. El tratamiento antibiótico ayuda a corregir la acidosis D-láctica que aparece en algunos pacientes con colon en continuidad, en estos casos estará indicado realizar una restricción en la dieta de hidratos de carbono especialmente los azúcares simples⁷⁵⁻⁷⁷. Para el tratamiento dirigido a la rehabilitación intestinal actualmente disponemos de 2 fármacos que pueden favorecer este proceso: el análogo de GLP-2 (teduglutide) y la GH⁷⁸.

1.7.3 Tratamiento quirúrgico

La cirugía en pacientes con SIC se usa para prevenir, mitigar y en ocasiones revertir el FI. Siempre que exista intestino excluido se debería intentar realizar la reconexión del tránsito, que puede en ocasiones corregir el FI. Dependiendo de la sintomatología se podrán valorar en pacientes seleccionados distintas técnicas de cirugía rehabilitadora:

Si el paciente presenta un tránsito intestinal rápido con un intestino dilatado, pueden resultar beneficiosas cirugías rehabilitadoras como la elongación longitudinal del intestino (longitudinal intestinal lengthening and tailoring, LILT)⁷⁹ y la enteroplastia seriada transversa (serial transverse enteroplasty, STEP)⁸⁰.

Si el paciente presenta un tránsito intestinal acelerado, pero sin dilatación intestinal, se prefieren utilizar técnicas de interposición reversa de intestino, en situación antiperistáltica a unos 10 cm del estoma o de la unión de intestino delgado con el colon⁸¹.

En caso de que el paciente presente mala evolución con la NPD (fallo de la NPD), alto riesgo de mortalidad por la enfermedad de base o FI con alta morbilidad, y baja aceptación de la NPD, así como fracaso de los tratamientos de rehabilitación, el paciente podría tener indicación de trasplante intestinal. El trasplante puede ser de un solo órgano o multiorgánico (combinado hepato-intestinal, con trasplante multivisceral incluyendo páncreas y estómago). La supervivencia del paciente y del injerto al año es del 89% y 79% respectivamente en el trasplante de intestino aislado y del 72% y 69% en el trasplante combinado. Sin embargo, esta diferencia de supervivencia desaparece a largo plazo, ya que parece que la tasa de rechazo crónico es mayor en el trasplante de intestino aislado⁸².

2 Microbiota intestinal

2.1 Conceptos y evolución de la microbiota intestinal

El conocimiento de la existencia de una microbiota asociada a nuestro organismo es muy antiguo, ya en la década de 1880 Theodor Escherich realizó extensos estudios sobre la microbiota de las heces y su relación con la fisiología de la digestión⁸³.

La evolución en su conocimiento ha venido ligada al desarrollo de las denominadas técnicas de secuenciación de alto rendimiento (high-throughput sequencing technologies-NGS), puesto que previamente el estudio de la diversidad bacteriana precisaba de cultivo y solo determinados subgrupos de bacterias eran capaces de crecer en medios habituales, lo que producía una visión sesgada⁸⁴. Existen otras técnicas no basadas en cultivo bacteriano que se emplean también para la determinación e identificación de especies bacterianas, así como también de la diversidad de las mismas como son las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como PCR cuantitativa (qPCR), Electroforesis en gel con gradiente desnaturizante (DGGE), etc...pero la ventaja principal de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento se basa en su independencia de los medios biológicos de cultivo, permitiendo una visión global a través del análisis del material genético presente, lo que permite obtener una descripción detallada de los diferentes miembros que forman la comunidad bacteriana y de su abundancia relativa⁸⁵.

Estas técnicas han dado lugar a un vocabulario propio. Términos como disbiosis, enterotipo, metagenoma, metagenómica, microbioma, microbiota y filotipo son

habituales y necesarios para poder comunicarnos con términos comunes. En la Tabla 2 se encuentran sus definiciones.

Tabla 2. Glosario de términos comunes en el estudio de la microbiota.

Concepto	Definición
Microbiota	Conjunto de comunidades microbianas que coloniza un determinado nicho ecológico.
Filum / Filo	Nivel de asignación taxonómica superior a orden, clase, familia, género, especie y cepa.
Microbioma	Genoma colectivo del conjunto de simbioses que colonizan un nicho ecológico o animal anfitrión
Metagenoma	Genoma colectivo del conjunto de micro-organismos que constituyen una comunidad ecológica.
Metagenómica	Estudio del material genético de las muestras recuperadas directamente de un determinado entorno biológico para conocer su composición microbiana, evitando la necesidad de aislamiento y cultivo individual de sus componentes.
Filotipo	Grupo microbiológico definido por el grado de similitud entre secuencias de ADN que codifica para el RNA ribosómico 16S, más que por características fenotípicas. Los filos incluyen varias familias, que a su vez abarcan diversos géneros bacterianos
Enterotipo	Clasificación de la comunidad de la microbiota intestinal humana en tres grupos, de acuerdo a la distinta composición del ecosistema.
Disbiosis	Desequilibrio en la composición bacteriana de un nicho ecológico en comparación con el patrón considerado normal.
Diversidad bacteriana	La variedad de especies distintas en el ecosistema o la riqueza genética del ecosistema.
Riqueza genética	La cantidad total de genes microbianos no redundantes presentes en un ecosistema

Basada en: Robles-Alonso V, Guarner F. *Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. Nutr Hosp. 2013; 28:553-7.*

La colonización del aparato digestivo se inicia durante el parto, como consecuencia del contacto del niño con la microbiota vaginal y la propia de la zona perineal. Esta colonización se ve favorecida por el pH gástrico relativamente elevado y la secreción atenuada de bilis, típicas de los recién nacidos. La evolución posterior

de la microbiota va a estar muy ligada al régimen alimenticio del niño. Así, durante los primeros meses solo tomará leche materna, que promoverá el establecimiento de *lactobacilos* y *bifidobacterias*; los primeros, metabolizan la lactosa de manera eficaz, y las segundas, que metabolizan los oligosacáridos complejos de la leche materna. A los 5-6 meses de edad se inicia la toma de papillas de frutas, lo que supone el aporte de otros azúcares y de polisacáridos y promueve la colonización por bacterias de la división Firmicutes y la diversificación del ecosistema intestinal. Cuando se inicia la alimentación con purés de verduras, se ingieren multitud de polisacáridos complejos que facilitan la llegada de los Bacteroidetes y el asentamiento definitivo de los Firmicutes. La adición paulatina de carne, yema de huevo y pescado a los purés provocaría la colonización por *Escherichia coli* y otras Proteobacterias, de manera que en el momento del cambio a una dieta adulta ya estarían en el intestino todos los actores que determinarán el asentamiento de una microbiota madura y compensada, lo que ocurre alrededor de los dos-tres años de edad^{86, 87}.

Además de los propios factores genéticos, la colonización durante el parto, la lactancia materna⁸⁸ y la introducción posterior paulatina de alimentos; existen otros factores que pueden afectar y ser determinantes del desarrollo de la microbiota como son la genética, el estrés, la ingesta de antibióticos o el hábito tabáquico durante el embarazo⁸⁹, la edad gestacional⁹⁰; así como factores post-natales como la convivencia con hermanos y animales⁸⁶.

2.2 Funciones de la microbiota intestinal

Las funciones que ejerce la microbiota en su hospedador permanecen más o menos constantes en cada una de las localizaciones donde se albergan dentro del organismo. Existe una redundancia funcional de los diversos miembros de la microbiota; es decir, lo habitual si un componente de la misma es eliminado, es que otros lleven a cabo los procesos que aquel realizaba. Estas funciones beneficiosas y constantes se asocian principalmente al metabolismo y la protección frente a infecciones⁸³.

Suministro de nutrientes esenciales: como las vitaminas y algunos aminoácidos, cuya necesidad de ingestión se modera gracias a los producidos por la microbiota indígena ⁸³.

El aprovechamiento de nutrientes no digeribles: La dieta nos aporta múltiples carbohidratos y, solamente tres, la sacarosa, la lactosa (no siempre) y el almidón, son digeribles por las enzimas digestivas humanas. Esto hace que el resto de los hidratos de carbono, como la celulosa o las pectinas, lleguen al colon casi intactos. En el colon son degradados por la microbiota autóctona dando lugar a AGCC. Los ácidos butírico, acético y propiónico representan aproximadamente el 83% de los AGCC que se producen en el colon y su concentración en el lumen intestinal varía de 60 mmol/kg a 150 mmol/kg⁹¹, con una proporción acetato-propionato-butirato relativamente constante de 60: 25: 10⁹². La absorción máxima de estos componentes se produce en el ciego y el colon ascendente por medio de transporte activo y pasivo^{93, 94}; sin embargo, la producción de ácido butírico en el colon sigmoide y el recto es baja. Estos AGCC actúan a su vez inhibiendo el crecimiento de organismos patógenos, son una fuente de energía para los enterocitos y neutralizan los grupos amonio generados por la desaminación de los aa y otros nutrientes.

Por otro lado, los AGCC incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua y aumentando el volumen de las heces. Por último, el ácido acético y propiónico van al hígado, donde son convertidos en acetil coenzima A que se integra en el ciclo de Krebs y en las rutas de síntesis de lípidos, mientras que ácido propiónico se incorpora a la ruta de la gluconeogénesis⁸³.

Dentro de las especies de bacterias que ejercen esta función de producción de butirato las más importantes son *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Butyrivibrio spp.*, *Megasphaera elsdenii*, *Mitsuokella multiacida*, *Roseburia intestinalis*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Eubacterium hallii*⁹⁵.

Desarrollo del sistema inmunitario: la microbiota presenta en su superficie componentes que contribuyen a nuestras defensas frente a la infección. Mediante el antagonismo microbiano, es decir la capacidad de impedir el asentamiento de microorganismos foráneos y potencialmente patógenos, sobre nuestras mucosas; así como la producción de compuestos antimicrobianos y la capacidad de coagregación con los patógenos. Además, la microbiota induce el desarrollo de la inmunidad innata y específica o adquirida⁸⁵. Debido a la presencia constante de un gran número de antígenos procedentes de la alimentación y de los microorganismos que ingerimos, la microbiota comensal estimula y coordina la respuesta inmune del tracto gastrointestinal para mantener la salud⁸⁸.

Control del apetito: la microbiota puede actuar sobre el apetito actuando sobre el aumento de la secreción de hormonas como el PYY o GLP-1, ante aumentos de la ingesta de distintos tipos de fibra que dan lugar a la formación del propionato⁹⁶. Algún estudio en humanos ha comprobado el efecto del tratamiento durante tres días con un probiótico que contenía *Lactobacillus paracasei subsp paracasei* *L. casei*

W8 y que produjo disminuciones globales sobre la ingesta energética, aunque no se observaron efectos sobre la sensibilidad subjetiva del apetito, la glucosa, la respuesta insulínica o sobre la liberación de GLP-1⁹⁷.

2.3 Composición de la microbiota intestinal.

La composición del microbioma humano es el resultado de millones de años de coevolución y presión selectiva, seleccionándose una comunidad especializada para sobrevivir en el ámbito intestinal y alcanzando una relación mutualista con el hospedador. En el caso de un adulto, la microbiota intestinal contiene alrededor de 10^{14} bacterias, lo que supone tres veces más que las $3,7 \times 10^{13}$ células que presenta el ser humano y su microbioma supera los 9 millones de genes⁹⁸. Si estudiamos estratos taxonómicos más profundos, a nivel de especie, encontramos una gran riqueza a expensas de una gran variabilidad bacteriana individual, de forma que podemos considerar que cada individuo, es huésped de un perfil bacteriano único⁹⁹.

2.3.1 Microbiota autóctona

La microbiota autóctona incluye miembros de todos los grupos taxonómicos superiores, incluyendo organismos acelulares, como los virus y representantes de los tres grandes Dominios Arquea, Bacteria y Eukarya (Tabla 3). El proceso adaptativo de cada microorganismo hasta alcanzar una relación mutualista ha permitido concluir que, existe una fuerte tendencia al mantenimiento de la microbiota presente en cada hábitat dentro de una misma persona. Incluso si se altera por motivos externos, existe una tendencia a la recuperación de una microbiota semejante, tras el cese de la causa de modificación¹⁰⁰. Sin embargo, se observan

diferencias significativas de las especies microbianas que albergan distintas personas¹⁰¹. A pesar de ello, hay menor variabilidad entre las microbiotas que colonizan un determinado biotopo de personas diferentes que entre los residentes en distintas localizaciones del mismo individuo^{83, 84}.

Intestino delgado

En el duodeno la microbiota es escasa, puesto que parte de la acidez estomacal todavía está presente y, además en él desembocan los conductos biliar y pancreático. La bilis es tóxica para muchas bacterias y el fluido pancreático contiene una serie de enzimas que puede digerir a las bacterias que se establecen allí.⁸⁵

En el yeyuno la concentración bacteriana se va incrementando, y está formada principalmente por *Lactobacilos*. En el íleon la concentración y diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente y va reflejando paulatinamente la que tendremos en el intestino grueso. Los géneros bacterianos más comunes de encontrar en el ID son los *Bacteroidetes*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *γ-Proteobacteriaceae* y *Enteroccus spp*⁸³.

Colon

La densidad y diversidad microbiana en el colon es enorme y está dominada por bacterias, pero también hay arqueas, hongos (levaduras) y protozoos (Tabla 3). Se estima que el colon alberga más de 10^{14} bacterias, en su mayoría pertenecientes al Dominio Bacteria. Aunque cabe destacar la presencia Arqueas metanógenas, eucariotas (levaduras y protistas) y virus en forma de fagos y virus animales⁸⁴. Se calcula que existen más de 500 especies ocupando ese hábitat, dando lugar a un ecosistema resistente a la inducción de cambios desde el exterior u homeostasis intestinal. Los grupos bacterianos más abundantes en el colon son

los Firmicutes y los Bacteroidetes, que constituyen aproximadamente el 35% del total en cada caso, seguidos por las Actinobacteria, que representarían algo menos del 10%. Los géneros más abundantes dentro de los Firmicutes son *Faecalibacterium* y *Roseburia*; las más abundantes pertenecientes al grupo de los Bacteroidetes son los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*; y dentro de las Actinobacteria, el género *Bifidobacterium*. La inmensa mayoría de estas bacterias son anaerobias estrictas; es decir, obtienen la energía que necesitan a través de la fermentación o de la respiración anaerobia, siendo extremadamente susceptibles al oxígeno. Además, el espectro de la comunidad bacteriana varía desde ciego hasta recto, de forma que podemos encontrar una diferente composición bacteriana dentro del mismo individuo, según analicemos una u otra región del colon. Sin embargo, cuando estudiamos la flora asociada a mucosa colónica, su composición parece mantenerse íntegra desde íleon hasta recto⁸⁴.

Tabla 3. Diversidad taxonómica de los microorganismos que componen la microbiota autóctona.

Dominio	Reino	Filo	Clase	Localización
Arquea	Arquea	Euryarcheota	<i>Methanobacteria</i>	Colon
Bacteria	Bacteria	Proteobacteria	<i>B.XII.Gammaproteobactias</i>	Colon
		Firmicutes	<i>Clostridia</i>	Colon
			<i>Bacilli</i>	ID
		Actinobacteria	<i>Actinobacteria</i>	Colon
		Bacteroidetes	<i>Bacteroidetes</i>	Colon
Eukarya	Protista	Protozoa	<i>Rhizopoda</i>	ID y colon
			<i>Mastigophora</i>	ID
	Fungi	Ascomycota	<i>Saccharomycetes</i>	Colon

Basada en: Suárez JE. [Autochthonous microbiota, probiotics and prebiotics]. *Nutr Hosp.* 2015; 31:5.

2.3.2 Microbiota en sujetos con patologías

El interés en entender el papel del microbioma en la salud ha permitido la identificación de disbiosis en algunos trastornos metabólicos. Una de las características comunes en muchas de estas disbiosis es que algunos grupos específicos de anaerobios intestinales estrictos, difícilmente cultivables en laboratorios y detectados mediante estudios metagenómicos, están poco representados en los estados de enfermedad que cursan con procedimientos inflamatorios intestinales. Las principales disbiosis asociadas a enfermedad conocidas son:

- Los sujetos obesos tienen una mayor abundancia relativa de Firmicutes¹⁰¹.
- En la tercera edad se aprecia una reducción de *Ruminococcus spp* y *Blautia spp*. Además, se observan incrementos de *Escherichia* y *Shigella*¹⁰².
- En niños prematuros se ha observado una reducción de la familia *Bacteroidaceae* e incremento de *Lactobacillaceae*. Además, la administración perinatal de antibióticos se asocia a un incremento en la familia *Enterobacteriaceae*¹⁰³.
- En la Enfermedad Inflamatoria Intestinal se ha observado descenso de Firmicutes con un incremento concomitante en *Bacteroidetes* y *Enterobacterias*, además de un descenso global de diversidad microbiana¹⁰⁴.
- En el Síndrome del Colon Irritable se ha observado variabilidad de resultados, desde un incremento de Proteobacteria y de ciertos Firmicutes, con un descenso de *Bifidobacterias*, *Bacteroidetes* y de grupos específicos de Firmicutes, con evidencias de sobrecrecimiento bacteriano¹⁰⁵.

- En el Lupus eritematoso sistémico se ha observado un incremento de *Bacteroidetes* (*Bacteroides* spp.), con descenso de Firmicutes principalmente de las familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococaceae* ¹⁰⁶.
- En el cáncer colorrectal se ha descrito presencia de *Escherichia coli* PKS +, que es productora de colibactina¹⁰⁷.
- En la Diabetes tipo 1 se ha observado un incremento de *Bacteroides ovatus* y de Firmicutes CO9, con pérdida global de diversidad¹⁰⁸; mientras que en Diabetes tipo 2, existe un incremento de también de *Bacteroides*, *Escherichia coli* y *Desulfovibrio*¹⁰⁹.
- En el Síndrome metabólico se ha observado un descenso de los niveles de bacterias productoras de butirato¹¹⁰.
- En la artritis reumatoide hay evidencias de un incremento de las bacterias filamentosas segmentadas en estudios sobre modelos animales¹¹¹.
- En la enfermedad celiaca se ha observado un incremento en *Bacteroides* y *Clostridium leptum* en todos los estadios de la enfermedad. Además, en los pacientes no tratados se incrementa la presencia de *Escherichia coli* y *Staphylococcus* spp con un descenso en *Bifidobacterium* spp¹¹².
- En pacientes con asma se ha observado un incremento del género *Oscillospira* con descenso de los géneros *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia*, *Veillonella* y *Peptostreptococcus*¹¹³.

Microbiota en pacientes con síndrome de intestino corto

No son muchos los estudios realizados hasta el momento sobre la composición de la microbiota en los pacientes con SIC. Se ha descrito que en los pacientes adultos con SIC existen drásticos cambios de la microbiota en sus heces, pero utilizando métodos cualitativos y cuantitativos³⁴ distintos al 16S ARN ribosómico. Y siguiendo las técnicas metagenómicas se han descrito recientemente concentraciones significativamente menores de Bacteroidetes, Firmicutes, y los géneros bacterianos *Bifidobacterium* y *Methanobrevibacter smithii* en pacientes que presentan FI con soporte de NPD en comparación con el grupo control¹¹⁴, aunque no todos presentaban SIC como causa del FI. Además, se ha observado una disminución de la diversidad bacteriana intestinal en niños con SIC, cuya disbiosis se asocia a mayor tiempo de dependencia de un soporte nutricional parenteral^{115, 116}.

2.4 Dieta y microbiota

Dentro de los factores ambientales que pueden afectar a la microbiota, la dieta aparece como elemento clave para la relación simbiótica. El anfitrión proporciona hábitat y nutrición a las comunidades del tracto intestinal, y estas contribuyen a la salud del anfitrión. Además, como los alimentos suministran sustratos diversos y variables para el metabolismo microbiano, la dieta puede influir y modular la estructura y composición de las comunidades microbianas¹¹⁷; de hecho, la dieta habitual parece ser el principal determinante de la composición microbiana intestinal cuando se

comparan muestras de distintas especies. La variedad de alimentos de la dieta omnívora y el estilo de vida libre de nuestra especie son, probablemente, los principales factores que afectan a la microbiota humana¹¹⁸.

Se ha investigado el efecto de la dieta en personas mediante estudios de intervención a corto plazo y, se han observado cambios rápidos y estadísticamente significativos en la composición de la microbiota asociados a variaciones drásticas del consumo de fibra dietética¹¹⁹. En estudios controlados, se ha observado un incremento de la abundancia de especies fermentativas tipo *Ruminococcus bromii* y *Eubacterium rectale*, ante el consumo de carbohidratos no digeribles y oligómeros de hexosa con diferentes grados de polimerización, tales como polisacáridos no amiláceos, almidón resistente, oligosacáridos (inulina y oligofructosa), disacáridos (lactosa) y alcoholes de azúcar (sorbitol y manitol). El almidón resistente presente en granos y semillas parcialmente molidos, patatas crudas, plátanos verdes y varias verduras son las fuentes preferidas para la producción de butirato¹²⁰.

El incremento de proteína y grasa animal junto con la ausencia de fibra dietética es capaz de aumentar la abundancia de especies bacterianas resistentes a la acción de las sales biliares (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuye los niveles de Firmicutes que metabolizan los polisacáridos vegetales (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*)¹²¹.

La dieta es capaz de alterar el metabolismo funcional del microbioma intestinal. Como se ha comentado, los componentes no digeribles de los alimentos, son sustratos para la actividad metabólica de la microbiota intestinal, que posteriormente puede dar lugar a otras moléculas útiles para el hospedador. Muchos polifenoles y

otras moléculas con función anti-oxidante (resveratrol, licopeno) se absorben en cierta medida tras su procesamiento por parte de la microbiota¹²².

Este es un campo poco conocido, pero de gran interés científico y que abre una nueva perspectiva para la comprensión de la nutrición en estados patológicos.

II. JUSTIFICACIÓN

El SIC se caracteriza por un cuadro de malabsorción de micro y macronutrientes tras una resección intestinal superior al 50% del ID, que conlleva un intestino remanente en continuidad de menos de 200 cm. Los pacientes con SIC que presentan FI tienen una reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para mantener una absorción adecuada de macronutrientes y/o agua y electrolitos, precisándose suplemento intravenoso para el mantenimiento de la salud y/o el crecimiento.

Por otro lado, la microbiota intestinal juega un papel fundamental en la salud y la enfermedad, a través de la fermentación bacteriana de los nutrientes que escapan de la digestión en el ID, interviene en la síntesis de vitaminas, regula el sistema inmune y tiene funciones en la estimulación de los centros cerebrales responsables del apetito y el control de la ingesta de alimentos. Además, de los factores ambientales generales que pueden afectar a la microbiota, incluyendo el tratamiento antibiótico, la cirugía o la radioterapia abdominal, probablemente la modificación en la ingesta dietética sea uno de los factores más influyentes en la misma.

Por todo ello, es lógico pensar que la microbiota intestinal puede jugar un papel importante en el proceso de adaptación tras la resección intestinal en el SIC, pudiéndose considerar como un nuevo factor pronóstico en el desarrollo de FI en estos pacientes, puesto que interviene en la recuperación de energía de los componentes alimenticios no absorbidos y puede influir en el desarrollo de la hiperfagia de estos pacientes. Por tanto, su caracterización en esta patología nos ayudaría a comprender el proceso de adaptación intestinal.

III. HIPÓTESIS

Los pacientes con síndrome de intestino corto presentan una microbiota diferente a la de los sujetos sanos, que además variará en función de la presencia o ausencia de fallo intestinal, así como de presentar o no el colon en continuidad.

IV. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Estudiar la microbiota en los pacientes con síndrome de intestino corto.

Objetivos específicos

1. Comparar la microbiota de pacientes con síndrome de intestino corto con la de sujetos sanos.
2. Evaluar si la presencia de colon puede influir en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con síndrome de intestino corto.
3. Estudiar la microbiota de pacientes con síndrome de intestino corto con y sin fallo intestinal.
4. Analizar la relación entre la dieta oral y la microbiota intestinal en pacientes con síndrome de intestino corto.
5. Valorar el estado nutricional de los pacientes con síndrome de intestino corto y su influencia sobre la microbiota intestinal.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio multicéntrico, transversal, con casos y controles.

5.1.1 Muestra

La muestra fue reclutada por las Unidades de Nutrición y Servicios de Endocrinología y Nutrición de los siguientes centros de la ciudad de Madrid:

- Hospital General Universitario Gregorio Marañón
- Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
- Hospital Clínico San Carlos

Se incluyeron de manera consecutiva a todos aquellos pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, aceptaron y firmaron consentimiento informado (ANEXO 1) desde junio del 2015 hasta septiembre de 2016.

Estimación del tamaño muestral

El tamaño muestral para este tipo de estudios iniciales descriptivos, no se puede calcular. Además, siendo el SIC una entidad englobada dentro de las enfermedades raras, se ha estimado que 20 individuos con SIC y 20 de grupo control, podrían permitir encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos, puesto que otros grupos han utilizado 11 sujetos como muestra y han encontrado significación estadística en estudios similares.

Criterios de inclusión. *Deben cumplir todos los siguientes puntos:*

Casos

1. Personas adultas (>18 años) de ambos sexos.
2. Pacientes con SIC según los criterios de *“Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA Technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. Gastroenterology. 2003; 124: 1111-1134”³*, con o sin FI según los criterios de *“Pironi L, Arends J, Baxter J et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2015;34:171-80”¹⁸* por patología benigna o con ausencia de patología maligna en los últimos tres años.
3. No toma de antibióticos durante el mes anterior a la recogida de las muestras.
4. Que haya firmado el consentimiento informado.

Grupo control

1. Personas adultas (>18 años) de ambos sexos.
2. Personas que no presenten ninguna patología crónica metabólica o aguda en los últimos seis meses.
3. No toma de antibióticos durante el mes anterior a la recogida de las muestras.
4. No fumador activo.
5. Que haya firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Que no cumplan alguno de los criterios de inclusión.

5.1.2 Fases del estudio

El presente estudio ha sido llevado a cabo a lo largo de 4 años (septiembre 2013 – enero 2017) con la siguiente secuencia de trabajo:

- **Primer año:** Elaboración del proyecto, presentación y aprobación por parte del Comité de Investigación y Ética del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Presentación a convocatorias de financiación de Instituto de Salud Carlos III con respuesta negativa.

- **Segundo año:** Presentación a convocatorias de financiación de Instituto de Salud Carlos III con respuesta negativa y Beca Investigación SHIRE / SENPE-Fundación SENPE. Selección e inclusión de pacientes. Realización de las pruebas, recogida de muestras y registros. Análisis de registros y procesado de las muestras, así como su introducción en la base de datos.

- **Tercer año:** Finalización de inclusión de pacientes. Obtención del premio Beca Investigación SHIRE / SENPE-Fundación SENPE 2016. Análisis y procesado de muestras para estudio de la microbiota intestinal y registros. Análisis estadístico y obtención de los resultados.

- **Cuarto año:** Comunicación de los resultados.

5.1.3 Variables estudiadas.

De los controles se recogieron las siguientes variables:

- Sexo (Hombre o Mujer)
- Edad (años cumplidos)
- Índice de masa corporal o IMC (kg/m^2)

- Ingesta dietética: agua (ml), energía (Kcal), reparto calórico porcentual en macronutrientes (hidratos de carbono (HC), proteínas y lípidos), hidratos de carbono (g), proteínas (g), lípidos (g), colesterol (mg) y fibra (g); porcentaje calórico y g aportado por: ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos poliinsaturados (AGP), ácidos grasos monoinsaturados (AGM); minerales: sodio (mg), potasio (mg), fósforo (mg), magnesio (mg), calcio (mg), hierro (mg), zinc (mg); y vitaminas: A (μg), D (μg), E (mg), C (mg), B1 (mg), B2 (mg), Equivalentes de Niacina (EqNiacina) (mg), B6 (mg), B12 (μg) y ácido fólico (μg).
- Variables de la microbiota: número de especies y diversidad para filum, Archaea: Crenarchaeota, Euryarchaeota, Parvarchaeota; Bacteria: Acidobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, CD12, Firmicutes, Fusobacteria, Gemmatimonadetes, Nitrospirae, OP8, Planctomycetes, Proteobacteria, SAR406, SC4, SR1, Spirochaetes, Synergistetes, TM7, VHS-B3-43, Verrucomicrobia, WWE1. También se estudió familia y género de los mismos.

De los casos se recogieron las siguientes variables:

- Variables demográficas: fecha de nacimiento, edad (años cumplidos) y sexo
- Variables de la patología a estudio: el año del diagnóstico, causa del SIC, configuración del intestino remanente (la longitud y composición anatómica del intestino) y el tiempo de evolución (años).
- Variables de hábitos de vida: presencia o ausencia de hábito tabáquico actual.
- Variables de tratamiento recibido: presencia o ausencia de antidiarreicos; presencia o ausencia de inhibidores de bomba de protones, presencia o ausencia de tratamiento con octeótrido, presencia o ausencia de suplementación de: pro-

teína oral, fibra soluble, vitamínica (multivitamínico, vitaminas D, A, E, B12) y minerales (calcio, magnesio, hierro y zinc); presencia o ausencia de soporte nutricional domiciliario (sueroterapia, nutrición parenteral y/o enteral); número de bolsas de NPD; aportes semanales con la NPD: volumen (ml), energía (Kcal), nitrógeno (g), glucosa (g), lípidos (g), sodio (mg), potasio (mg), fósforo (mg), magnesio (mg), zinc (mg), calcio (mg), selenio (μg), molibdeno (μg), hierro (μg), manganeso (μg), cobre (μg), cromo (μg), flúor (μg) y yodo (μg); y vitaminas A (μg), B1 (mg), B2 (mg), B6 (mg), B12 (μg), C (mg), D (μg), E (mg), niacina (mg), biotina (μg) y ácido fólico (μg).

- Variables de la ingesta dietética diaria: número de ingestas, agua (ml), hiperfagia (Kcal dietéticas/GER), energía (Kcal), reparto calórico porcentual y cantidad en g de HC, proteínas y lípidos, colesterol (mg) y fibra (g); porcentaje calórico y g aportado por: AGS, AGP y AGM; minerales: sodio (Na), potasio (K), fósforo (P), magnesio (Mg), calcio (Ca), hierro (Fe), zinc (Zn); y vitaminas: A, D, E, C, B1, B2, EqNiacina, B6, B12 y ácido fólico.
- Variables del estado nutricional:
 - De composición corporal se recogieron peso (kg), talla (m), MLG (kg y %), MG (kg y %) y masa ósea (MO) (kg y %).
 - Gasto energético en reposo (GER): medida de la energía (kcal) gastada diaria en condiciones de reposo, volumen inspirado de O₂ (ml/min), volumen CO₂ expirado (L/min), frecuencia respiratoria (1/min), % GER respecto al cálculo mediante la fórmula de Harris-Benedict.¹²³ [GEB en hombres = 66,4730 + (13,7516 x peso en kg) + (5,0033 x altura en cm) - (6,7550

x edad en años) y GEB en mujeres = $655,0955 + (9,5634 \times \text{peso en kg}) + (1,8449 \times \text{altura en cm}) - (4,6756 \times \text{edad en años})$].

○ Determinaciones analíticas:

- Hemograma: hemoglobina (g/dL), hematocrito (%)
- Bioquímica: glucosa (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), creatinina (mg/dL), urea (mg/dL), filtrado glomerular (ml/min/1.73m²), bilirrubina (mg/dL), GGT (U/L), ALT (U/L), fosfatasa alcalina (U/L), proteínas (g/dL), albúmina (g/dL), prealbúmina, triglicéridos (mg/dL), colesterol (mg/dL) y sus fracciones HDL/LDL, ferritina (µg/dL), transferrina (mg/dL), sodio (mmol/L), potasio (mmol/L), cloruro (mmol/L), calcio (mg/dL), magnesio (mg/dL), fósforo (mg/dL), hierro (µg/dL), cobre (µg/dL), zinc (µg/dL), vitaminas A (µg/dL), E (µg/dL), 25OH-D (µg/dL), B12 (ng/dL) y folato (µg/dL); hormona PTH (ng/dL), hemoglobina glucosilada (%Hb total)
- Acilcarnitinas (µmol/L): Carnitina libre (C0), Acetilcarnitina (C2), Propionilcarnitina (C3), Butirilcarnitina (C4), C4OH\C3DC, Isovaleryl carnitina (C5), C5:1, Glutarilcarnitina (C5DC\C6OH), C5OH\C4DC, Hexanoilcarnitina (C6), C6DC, Octanoilcarnitina (C8), C8:1, Decanoilcarnitina (C10), C10:1, C10:2, Lauroilcarnitina (C12), C12:1, Miristoilcarnitina (C14), Miristoleilcarnitina (C14:1), C14:2, C14OH, Palmitoilcarnitina (C16), C16:1, C16:1OH, C16OH, Octadecanoilcarnitina (C18), C18:1, C18:1OH, C18:2, C18OH
- Los aminoácidos (µmol/L): Alanina (Ala), Arginina (Arg), Citrulina (Cit), Glicina (Gly), Leucina (Leu), Metionina (Met), Ornitina (Orn),

Fenilalanina (Phe), Prolina (Pro), Succinato (Suc), Tirosina (Tyr) y Valina (Val)

- Diuresis diaria: volumen (ml), sodio (mmol/L), potasio (mmol/L), cloruro (mmol/L), calcio (mmol/L), magnesio (mmol/L), fosfato (mmol/L), urea (mmol/L), glucosa (mmol/L), proteínas (mmol/L), ácido úrico (mmol/L) y oxálico de orina (mmol/L).
- Variables de la microbiota: número de especies y diversidad para filum, Arquea: Crenarchaeota, Euryarchaeota, Parvarchaeota; Bacteria: Acidobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, CD12, Firmicutes, Fusobacteria, Gemmatimonadetes, Nitrospirae, OP8, Planctomycetes, Proteobacteria, SAR406, SC4, SR1, Spirochaetes, Synergistetes, TM7, VHS-B3-43, Verrucomicrobia, WWE1. También se estudió familia y género de los mismos.

5.1.4 Material empleado para el desarrollo del estudio

- Las variables a estudio se recogieron en un cuaderno de recogida de datos (CRD) a papel y electrónico.
- Se utilizó la historia clínica para la recogida de las variables demográficas, de la patología, hábitos de vida, comorbilidades y el tratamiento recibido, que se confirmó con el paciente el día de la visita y con el servicio de Farmacia, en el caso de la composición del soporte nutricional parenteral domiciliario.
- Se aportó al paciente una hoja de instrucciones para la correcta realización de los registros y recogida de las muestras de heces (ANEXO 2).

- Se empleó un registro a papel para recoger la ingesta de 7 días de manera prospectiva, que aportaba instrucciones y listado de medidas caseras que fue calibrada mediante el software informático Dietsource 3.0®
- Para el estudio de la composición corporal se utilizó un tallímetro, báscula de WelchAllyn y el equipo de absorciometría de rayos X de doble fotón. Modelo de densitómetro: “Lunar i DXA” (General Electric, USA). Los datos se procesaron con el software enCore2009 (Versión 13.20) (General Electric, USA) incorporado en el equipo informático del densitómetro.
- El GER se midió mediante calorimetría indirecta con el equipo Fitmate GS en su versión mascarilla facial. Los datos obtenidos fueron procesados por el software del propio equipo COSMED Srl.
- Para el análisis de la muestra de sangre y orina cada hospital empleó los materiales disponibles en su Servicio de Laboratorio.
- La extracción de sangre capilar para el estudio del aminograma y acilcarnitinas se realizó con lancetas Quikheel de BD Microtainer® y la muestra de sangre se depositó en las hojas de la Consejería de Sanidad del Servicio Madrileño de Salud para las pruebas del talón de PerkinElmer226. Para su procesado se empleó el kit NeoBase™ Non-derivatized MSMS de PerkinElmer (ref: 3040-0010) fabricado por PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Mustionkatu 6, Turku, Finlandia. El espectrómetro de masas en tandem consta de dos cuadrupolos (Q1 y Q3) conectados en serie y separados entre sí por una celda de colisión.
- Para la recogida de las muestras de heces se aportó a los participantes un par de guantes, un depresor de madera para la toma de muestra, una nevera de 500 cc

isotérmica para traslado de las muestras del domicilio al hospital, 2 envases limpios de plástico irrompible, boca ancha, con tapón de rosca hermético de capacidad 50 cc para guardar y almacenar la muestra.

- Se empleó Ultracongelador Glacher a -86°C (NUAIRE, Plymouth, USA) para almacenamiento de las muestras fecales hasta su procesado. Para el análisis de la muestra fecal se emplearon un kit de purificación de ADN y ARN MasterPure Complete (Epicenter), un Fluorómetro Qubit® 2.0 (Life Technology, Carlsbad, CA, EU) y el equipo de secuenciación y amplificación MiSeq ILLUMINA.
- Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistic 21. y el programa CUTADAPT versión 1.4.1.

5.2 Metodología

El trabajo de campo fue realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, a excepción de las extracciones, recepción y análisis de las muestras de sangre y orina de 24h para las determinaciones del hemograma, bioquímica y orina que fueron realizadas en los Servicios de Laboratorio de los hospitales de referencia de los pacientes.

El análisis de acilcarnitinas y aminoácidos fue realizado en el Laboratorio de Cribado Neonatal del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

El procesado y análisis de heces fue realizada por el Grupo de Biotecnología del Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos- Agencia Estatal Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC) en Valencia.

5.2.1 Recogida, almacenamiento y traslado de las muestras y registros

La muestra de sangre fue extraída en ayunas durante la semana que el paciente estuvo recogiendo la ingesta dietética.

La muestra de orina fue tomada por la mañana del bote donde el paciente depositó la orina a lo largo de 24h del día previo a la realización de la extracción de la analítica de sangre, tras anotar el volumen total en el registro dado.

La muestra de heces fue recogida por los pacientes y/o cuidadores 24-48h antes del día de la visita. En el momento de la deposición el paciente debía realizarla en un orinal seco y limpio o sobre papel aluminio, para impedir que estas se mezclasen con orina y/o agua. Para recoger las heces se debían colocar los guantes proporcionados, desenroscar los tapones de los envases de 50 cc, recoger una muestra de la misma deposición en cada envase, taparlo y cerrarlo adecuadamente. Para conservar la muestra hasta su entrega, el paciente debía cubrir con papel aluminio los envases y, antes de que transcurrieran 3 horas de haber recogido la muestra, proceder a su congelación en su congelador habitual y conservarlos allí guardados hasta el día de su entrega. El traslado de la muestra debía realizarse en la nevera isotérmica entregada. En el Hospital Universitario Gregorio Marañón las muestras fueron codificadas y almacenadas a -85°C. Se procedió al traslado para su procesamiento en neveras de poliestireno con hielo seco.

Día de la visita

Para la realización de las pruebas los pacientes permanecieron en ayunas y sin realizar ejercicio físico las 12 h previas a la realización de las pruebas.

Para el estudio de la ingesta dietética, el paciente devolvió completado el registro prospectivo de la ingesta de 7 días con todas las comidas y bebidas que ingirió a lo largo de la semana previa a la realización de la visita, según las instrucciones (ANEXO 3). La ingesta dietética fue revisada junto con los pacientes por una Dietista-Nutricionista de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, con experiencia para minimizar los sesgos inherentes a la técnica.

Para la valoración antropométrica se procedió a pesar a los pacientes en la báscula de precisión de la sala donde se realiza el DEXA. Los sujetos se colocaron sin zapatos, ni objetos metálicos, en camiseta y ropa interior, de espaldas al tallímetro con la espalda lo más recta posible, con los brazos extendidos paralelos al cuerpo, talones juntos y cabeza colocada siguiendo el plano horizontal de Frankfort. Para la evaluación de la composición corporal, el paciente fue situado en decúbito sobre el DEXA siguiendo las especificaciones propias de la técnica, durante unos 7-10 minutos.

Para el estudio del gasto energético se procedió a colocar sobre el paciente una mascarilla de la CI que cubría la zona nasal y bucal de manera hermética, excepto por la zona de entrada y salida de aire, que se ajustaba individualmente mediante cintas con velcro. El paciente debía permanecer en la camilla tumbado, relajado y respirando conectado a la CI durante 15 minutos.

Para el estudio de las acil-carnitinas y aminoácidos sanguíneos se tomó una muestra de sangre capilar del índice utilizando una lanceta de incisión, desinfectando con Clorhexidina 2% la zona previa al pinchazo. La gota de sangre era recogida en la hoja de papel absorbente (PerkinElmer 226) mediante caída por gravedad, sin que en ningún momento se llegase a tocar con el dedo para no contaminar la muestra.

5.2.2 Procesado de las muestras y registros

Ingesta dietética

Los registros de la ingesta pueden ser realizados mediante la pesada de los alimentos (pesadas de ingredientes en crudo, alimentos cocinados y pesada de sobrantes o desperdicios) o mediante cantidades estimadas ingeridas, tomando como referencia medidas caseras o de consumo habitual. En estos registros el paciente no precisa de memorizar lo que come y bebe, por lo que se minimizan errores de las cantidades ingeridas. En nuestro estudio los pacientes utilizaron medidas caseras, raciones comerciales y, en los casos que no podían expresarlo de esa manera, pesaron los alimentos cocinados y expresaban la cantidad de comida/bebida no consumida, si la había. Además, durante la visita, el registro fue comprobado por un dietista-nutricionista para minimizar el sesgo de la técnica.

Para la calibración de la ingesta se introdujo en el programa de calibración de dietas (DietSource 3.0®) los alimentos y/o ingredientes utilizados en cada una de las comidas diarias realizadas en el transcurso de los 7 días. No se preguntó por el tipo y cantidad de sal utilizada en la elaboración de las comidas, tampoco la utilizada en aliños posteriores, por lo que en los resultados debe tenerse en cuenta que el sodio calculado de esta variable procede únicamente de los alimentos. Además, se incluyó dentro de la ingesta oral total, la energía y nutrientes procedentes de la nutrición enteral. El programa DietSource 3.0® nos aporta los resultados en base a la Tabla de Composición de Alimentos de Nestlé Healthcare Nutrition S.A. por A. Jiménez, P. Cervera y M. Bacardi; que contiene la valoración de 40 nutrientes y más de 300 alimentos.

Los resultados obtenidos fueron incorporados en la base de datos electrónica.

Composición corporal

La absorciometría de doble fotón (DEXA), como técnica de análisis de la composición corporal, es considerada el método de referencia con el que se comparan otras metodologías destinadas a estudiar la composición de los compartimentos corporales. Esta técnica realiza sus estimaciones a partir de las diferentes atenuaciones que sufre un haz de rayos X de doble energía al atravesar los diferentes componentes óseos, graso y el resto de los tejidos blandos.

La composición corporal mediante DEXA consiste en realizar un barrido de la zona corporal mediante un haz policromático de energía proporcionado por la fuente emisora que sufre atenuaciones de diferente intensidad, dependiendo del tejido que atraviesan, de tal forma que los tejidos blandos compuestos de agua y otros componentes orgánicos restringen el flujo de rayos X en menor medida que el hueso, lo cual refleja las diferentes atenuaciones de los elementos que componen los tejidos, siendo los constituyentes del tejido óseo (calcio y fósforo) los que presentan mayor capacidad de atenuación, en oposición a los elementos que integran la grasa (hidrógeno y carbono) con la menor capacidad de atenuación; así, midiendo las atenuaciones sufridas por las energías incidentes y conociendo los diferentes coeficientes de atenuación podemos estimar la masa del tejido óseo y de los tejidos blandos circundantes¹²⁶. Este método permite realizar estudios de composición corporal basados en tres compartimentos: MG, MO y el llamado componente tisular blando delgado o MLG, compuesto de agua, proteínas, glucógeno y minerales no óseos. Los algoritmos que constituyen el software utilizado son los que integran toda esta información para proporcionar una imagen corporal del área analizada^{127, 128}.

Los resultados obtenidos fueron incluidos en la base de datos electrónica. Además, se debe destacar que actualmente no existen rangos de normalidad publicados para la población española y/o europea que nos puedan orientar en la valoración de los resultados.

Gasto energético

La CI calcula el GER mediante la medición de intercambio gaseoso de oxígeno (VO_2) y de dióxido de carbono (VCO_2) en todo el cuerpo utilizando la ecuación de Weir¹²⁹ abreviada ($GER = (3.94 \times VO_2) + (1.11 \times VCO_2)$). El consumo de oxígeno supone el 80% del GER y la producción de CO_2 supone el 20%¹³⁰.

La duración de la CI en nuestro estudio fue de 15 minutos, habiendo alcanzado el paciente un estado estacionario (situación en la que la ventilación, el equilibrio ácido base y la producción de CO_2 se mantienen estables o con variaciones muy pequeñas), es decir que al menos durante cinco minutos el VO_2 y VCO_2 cambien menos del 10%, o el coeficiente de variación de estos dos parámetros sea inferior al 5%^{131, 132}.

Los resultados obtenidos fueron incluidos en la base de datos electrónica.

Acil-carnitinas y aminoácidos

Un disco de 3,2 mm de esta muestra se utiliza para la medición de 11 aminoácidos, succinilacetona, carnitina libre y 31 acilcarnitinas, con un único procedimiento analítico, utilizando la tecnología de espectrometría de masas en tándem de triple cuadrupolo y con ionización por electrospray (MS/MS), la cual permite identificar y cuantificar simultáneamente diferentes compuestos que se separan en base a su relación masa/carga (m/z).

Las muestras de sangre en papel se incuban con una solución de trabajo que contiene metanol y estándares internos deuterados correspondientes a los aminoácidos y acilcarnitinas objeto de la cuantificación. El procedimiento analítico utilizado no requiere derivatización posterior a la incubación. El eluato obtenido se transfiere a las microplacas específicas para su uso en espectrometría de masas para su inyección directamente.

El modo de trabajo se realiza mediante la Monitorización de Reacciones Múltiples, lo que permite detectar de forma específica cada uno de los compuestos que interesen. En el espectrómetro de masas en tándem, la muestra se dirige a la fuente de ionización mediante un sistema de cromatografía líquida. Los analitos se ionizan mediante la formación de un electrospray. Las muestras una vez introducidas en el MS/MS, ionizadas y escaneadas, producen unas señales correspondientes al rango de masas/carga que se haya seleccionado, son detectadas y cuantificadas siempre en relación al estándar interno deuterado.

Estado nutricional

Para conocer si los pacientes con SIC presentaban desnutrición, se usaron los criterios de consenso de la ESPEN, que incluyen dos apartados:

- IMC < 18,5 kg/m².
- Pérdida de peso no intencionada >10% en un tiempo indeterminado o > 5% en los últimos tres meses, en combinación con IMC <20 kg/m² en personas menores de 70 años o <22 kg/m² en mayores de 70 años o bien, MLG <15 kg/m² en mujeres y <17 kg/m² en hombres¹³³.

Microbiota intestinal

La extracción de ADN se realizó a partir de 200mg de muestra fecal y siguiendo las instrucciones del protocolo de extracción de ADN utilizando el kit MasterPure Complete (MasterPure™ DNA & RNA Purification Kit, Epicenter) siguiendo las instrucciones del fabricante con algunas modificaciones previas que incluyen un paso previo de homogenización mecánica con microesferas de cristal en el bead-beater y un tratamiento enzimático con lisozima (20 mg/ml). El protocolo de extracción de ADN específico se describe en un estudio previo¹³⁴.

Se midió la concentración de ADN aislado con un Fluorómetro Qubit® 2.0 (Life Technology, Carlsbad, CA, EUA) y se normalizó la concentración del ADN a 10 ng / µl para su envío al servicio de secuenciación. Se amplificó la región específica V3-V4 del gen 16S rRNA mediante PCR siguiendo los protocolos de Illumina. Las librerías se comprobaron mediante un chip Bioanalyzer DNA 1000 y a continuación, las muestras fueron cargadas en la plataforma MiSeq de Illumina y secuenciadas en combinación de 300nts Paired End (ensayo de dos pares de 2x300 pb con el kit MiSeq Reagent kit v3) en una plataforma MiSeq-Illumina según las instrucciones del fabricante (Illumina). Para descartar y controlar las posibles contaminaciones durante la secuenciación, se secuenciaron controles negativos.

5.2.3 Análisis Estadístico

Para el análisis de la distribución de normalidad de la muestra se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks, tanto para las variables estudiadas en casos como en controles. El resultado de dicha prueba nos indicó que la distribución de muchas de estas variables era no normal, por lo que las pruebas estadísticas a utilizar en el análisis estadístico serán no paramétricas.

Las variables continuas se describen como mediana [rango intercuartílico-RI]. Las variables categóricas con frecuencias absolutas y relativas.

La comparación de variables categóricas se realizó con el test exacto de Fisher y para las variables continuas mediante U de Mann-Whitney. Las correlaciones entre las distintas variables continuas y categóricas se realizaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Los pacientes fueron incluidos en diferentes grupos según la presencia de colon en continuidad y de FI, de la siguiente manera:

- Grupo 1: pacientes con colon y FI.
- Grupo 2: pacientes sin colon y con FI.
- Grupo 3: pacientes con colon y sin FI.
- Grupo 4: pacientes sin colon y sin FI.

Para el análisis estadístico de las variables de la edad, el sexo, si eran fumadores o no, la longitud de ID remanente, el tiempo transcurrido desde el comienzo del SIC hasta la realización del estudio, las variables de la ingesta dietética, antropométricas, del gasto energético y hematológicas, bioquímicas y de orina de los pacientes con SIC fueron estudiados en su totalidad y estratificados de la siguiente manera:

- Grupo 1+2: pacientes con y sin colon en continuidad que presenten FI.
- Grupo 3+4: pacientes con y sin colon en continuidad que no presenten FI.
- Grupo 1+3: pacientes con y sin FI que presenten colon en continuidad.
- Grupo 2+4: pacientes con y sin FI sin colon en continuidad.

Para conocer si la población a estudio cumplía las ingestas diarias recomendadas, se utilizaron como referencia las “Tablas de ingestas recomendadas para la población española.” De Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. 2015¹³⁵, y Objetivos nutricionales para la población española (SENC, 2011; FAO/WHO, 2008; EFSA, 2009).

Para el estudio del soporte de NPD se realizó la media diaria del total de energía infundida por semana= (energía infundida al día x número de días de infusión por semana) /7 y la media diaria del total de volumen infundido por semana= (volumen infundido al día x número de días de infusión por semana) /7¹⁸.

Para el estudio de la composición corporal, del gasto energético, de los aminoácidos también se tuvo en cuenta el sexo.

Para el estudio de los parámetros bioquímicos y hematológicos se utilizaron los rangos de normalidad reflejados en la tabla 4.

Tabla 4. Parámetros bioquímicos y hematológicos estudiados

	Parámetros (unidades)	Valores de referencia mínimo – máximo
Hemograma	Hemoglobina (g/dL)	12 - 16
	Hematocrito (%)	36 - 47
Bioquímica	Glucosa (mg/dL)	70 - 115
	ALT (U/L)	5-31

	Bilirrubina (mg/dL)	0,1-1,1
	GGT (U/L)	6-40
	Fosfatasa alcalina (U/L)	35-105
	Albúmina (g/dL)	3,4-4,8
	Prealbúmina (mg/dL)	14-37
	Triglicéridos (mg/dL)	50-150
	Colesterol total (mg/dL)	<200
	Colesterol HDL (mg/dL)	40-60
	Colesterol LDL (mg/dL)	<130
	Proteínas (g/dL)	6,4-8,5
	Ferririna (µg/L)	12-200
	Transferrina (mg/dL)	200-360
	Proteína C reactiva (mg/dL)	0,0-0,5
	Filtrado Glomerular (ml/min/1.73m ²)	>60
	Sodio (mmol/L)	135-145
	Potasio (mmol/L)	3,5-5,2
	Cloruro (mmol/L)	95-110
	Calcio (mg/dL)	8,7-10,2
	Magnesio (mg/dL)	1,6-2,5
	Fosfato (mg/dL)	2,5-4,5
	Hierro (µg/dL)	37-145
	Cobre (µg/dL)	80-150
	Zinc (µg/dL)	70-130
	Vitaminas A (µg/dL)	25-70
	Vitamina E (µg/dL)	850-1850
	25OH Vitamina D (µg/L)	30-100
	Vitamina B12 (ng/L)	200-980

	Folato (µg/L)	2,5-15
	Hemoglobina glucosilada (%Hb total)	4-6
	Hemoglobina glucosilada (mmol/mol)	20-42
Hormonas	PTH (ng/L)	14-60
Orina 24 h	Sodio (mmol/L)	40-220
	Potasio (mmol/L)	25-100
	Cloruro (mmol/L)	110-250
	Calcio (mmol/L),	100-300
	Magnesio (mmol/L)	60-210
	Fosfato (mmol/L)	400-1300
	Ácido úrico (mmol/L)	200-1000
	Ácido oxálico (mmol/L)	4,0-31,0
	Creatinina (mmol/L)	740-1570
	Urea (mmol/L)	2000-40000
	Glucosa (mmol/L)	0,0-0,8
	Proteínas (mmol/L)	0-200
Acilcarnitinas	C0 (µmol/L)	6,03-49,4
	C2 (µmol/L)	6,82-62,1
	C3 (µmol/L)	0,46-5,70
	C4 (µmol/L)	0,07-0,84
	C4OH\C3DC (µmol/L)	0,04-0,36
	C5 (µmol/L)	0,04-0,58
	C5:1 (µmol/L)	0,00-0,03
	C5DC\C6OH (µmol/L)	0,04-0,27
	C5OH\C4DC (µmol/L)	0,08-0,43
	C6 (µmol/L)	0,02-0,15
	C6DC (µmol/L)	0,04-0,25

	C8 (μmol/L)	0,02-0,18
	C8:1 (μmol/L)	0,01-0,18
	C10 (μmol/L)	0,02-0,26
	C10:1 (μmol/L)	0,01-0,12
	C10:2 (μmol/L)	0,00-0,02
	C12 (μmol/L)	0,03-0,37
	C12:1 (μmol/L)	0,01-0,30
	C14 (μmol/L)	0,06-0,52
	C14:1 (μmol/L)	0,03-0,44
	C14:2 (μmol/L)	0,01-0,07
	C14OH (μmol/L)	0,00-0,05
	C16 (μmol/L)	0,49-6,99
	C16:1 (μmol/L)	0,03-0,54
	C16:1OH (μmol/L)	0,01-0,08
	C16OH (μmol/L)	0,01-0,06
	C18 (μmol/L)	0,24-2,01
	C18:1 (μmol/L)	0,54-3,54
	C18:1OH (μmol/L)	0,01-0,06
	C18:2 (μmol/L)	0,05-0,67
	C18OH (μmol/L)	0,00-0,03
Aminoácidos	Ala (μmol/L)	139-639
	Arg (μmol/L)	2,45-51,1
	Cit (μmol/L)	3,72-39,4
	Gly (μmol/L)	132-903
	Leu (μmol/L)	68,3-306
	Met (μmol/L)	9,68-42
	Orn (μmol/L)	35,6-316

	Phe (μmol/L)	31,8-103
	Pro (μmol/L)	88,1-329
	Suc (μmol/L)	0,00-0,75
	Tyr (μmol/L)	31,5-249
	Val (μmol/L)	54,5-272

Se consideraron cifras relevantes a nivel de disfunción hepática relacionada con el soporte NPD, cuando los pacientes presentaron una elevación de 1,5 veces el límite superior de la normalidad de los niveles séricos de dos de los siguientes parámetros: γ -glutaril transferasa, fosfatasa alcalina y/o bilirrubina¹³⁷.

Se consideró la cifra de citrulina <25,5 μmol/L para el estudio de este aa como marcador de función intestinal y probabilidad de presentar FI⁵⁵.

Bioinformática y análisis estadístico de la microbiota

Se realizó una serie de pasos de control de calidad de las secuencias obtenidas. El primer paso se centró en la limpieza de las secuencias, y para ello se eliminaron los extremos de secuencias que no llegan a la calidad de Q20. Una vez eliminados los extremos de mala calidad, se procedió a eliminar las secuencias cuyo valor de calidad medio fuera menor de Q20. Con las secuencias de calidad, se procedió a la eliminación de restos de cebadores de amplificación. Una vez los cebadores habían sido eliminados, se seleccionaron secuencias de una longitud mayor a 200nt. Estos dos pasos se realizaron con el programa CUTADAPT versión 1.4.1.

El procesado y análisis de las secuencias se realizó utilizando el pipeline del programa QIIME (versión 1.9.0)¹³⁹. Las secuencias quiméricas y las secuencias que no podían

alinearse también se eliminaron del conjunto de datos. Las secuencias que no pudieron clasificarse a nivel de dominio “Bacteria”, o que fueron clasificadas como *Cianobacterias* y/o *Cloroplastos*, fueron eliminadas del conjunto de datos, ya que probablemente representan material vegetal ingerido. También se realizó un filtrado de las secuencias frente a aquellas que se observaron en el control negativo con el fin de eliminar posibles contaminaciones.

Las secuencias restantes se agruparon en OTUS “Operational Taxonomic Units” (Unidades Taxonómicas Operacionales) con un 97% de identidad y las secuencias representativas se clasificaron taxonómicamente (Desde nivel de filum a nivel de género) empleando la base de datos Green Genes 16S rRNA. Se obtuvieron las abundancias relativas (%) para cada una de las muestras. Posteriormente, se obtuvieron los índices de alfa- diversidad (Chao1 y Shannon) y la beta-diversidad (UniFrac así como el índice de Bray-Curtis) entre las muestras. El índice Chao1 nos indica el número previsto de taxones en una muestra, mediante la extrapolación de la cantidad de organismos raros que se pueden haber perdido debido a submuestreo, mientras que el índice de Shannon no informa sobre la medida híbrida de la riqueza de una muestra y la uniformidad taxonómica en la muestra. Se realizó el análisis multivariante de componentes principales (PCA: Principal components analysis) para estudiar la relevancia de los componentes/factores en la distribución de la microbiota, mediante la representación de la varianza de una dispersión de puntos que resultan de la puntuación que reciben estos factores, mediante coordenadas en el espacio descrito por ejes de los principales componentes. El PCA permite, en estudios con muchas variables y pocos sujetos, observar tendencias y agrupaciones de variables clave, así como posibles valores atípicos. Los objetos y las variables tendrán una puntuación, que

describe la posición de ese factor en la ordenación, en cada componente principal calculado y las puntuaciones obtenidas actuarán como un nuevo conjunto de coordenadas.

Se utilizó la versión 7.0 del software Calypso (<http://cgenome.net/calypso/>) para el análisis estadístico (T-test y one-way ANOVA), así como los análisis multivariantes.

5.3 Consideraciones éticas

Los investigadores del proyecto han sometido el protocolo del estudio, el consentimiento informado, y el resto de documentos relevantes para su aprobación al Comité de Investigación y ética del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, con un dictamen favorable (ANEXO 4)

Conducción ética del estudio

El estudio se ha realizado de acuerdo a los principios éticos incluidos en la Declaración de Helsinki para la investigación médica en humanos, adoptada por la Asamblea General de la World Medical Association (1996). (Brennan TA. N Engl J Med. 1999 Aug 12;341(7):527-31). El estudio ha sido llevado a cabo según el protocolo de la “Conferencia Internacional de Armonización sobre Buena Práctica Clínica (ICH GCP)” (Good Clinical Practice Guidelines available on (www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf) y según las leyes y organismos reguladores locales.

Conflictos de interés: Los investigadores declaran que no tienen intereses particulares o financieros ni de otro tipo relacionados con el estudio.

Consentimiento informado e información a los participantes

El equipo investigador se aseguró de la protección de los datos personales de los participantes en el estudio y no incluyó sus nombres propios en ningún registro utilizado a lo largo del estudio. Asimismo, no se compartió información confidencial de los participantes ni se incluyeron sus datos en publicaciones ni otros documentos derivados del mismo excepto lo requerido por ley. Además, nos aseguramos de que cada individuo participante, fuese completamente informado sobre el propósito y los procedimientos del estudio, así como los posibles riesgos derivados de su participación y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada individuo o de su representante legal antes de que cualquier actividad relacionada con el estudio fuese realizada. Los investigadores conservamos el original de cada consentimiento informado debidamente cumplimentado y firmado por el individuo participante. Aceptando la responsabilidad de implementar y mantener sistemas de control y garantía de calidad para asegurar que se cumplan las normas aceptadas sobre Buena Práctica Clínica y todas las leyes, normas y reglamentos estatales y locales relacionadas con la ejecución del estudio clínico.

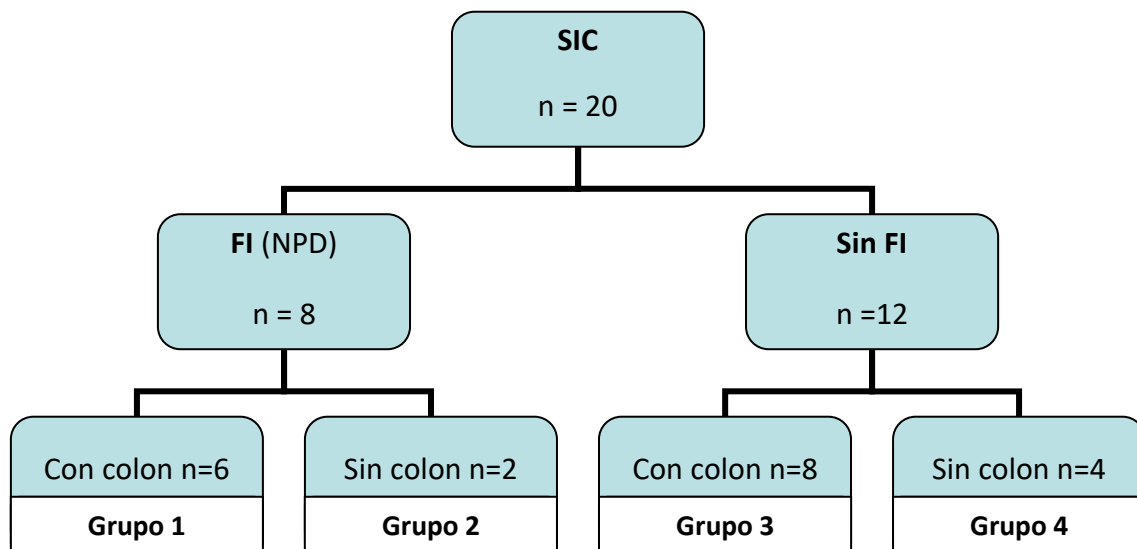
Los investigadores serán los responsables últimos de la precisión, autenticidad y recogida de los datos en el tiempo apropiado, así como de comunicar todos los datos clínicos y analíticos, que serán introducidos en el CRD que cumplirá la Ley de protección de datos de carácter personal (LO 15/1999) y en cualquier otro registro, así mismo, almacenarán todos los registros, incluyendo la identidad de todos los sujetos participantes (número de historia clínica), todos los documentos originales del consentimiento informado y documentos fuente.

VI. RESULTADOS

6.1 Descripción de la muestra

Se incluyeron un total 20 pacientes con SIC y 20 controles. Las características de los pacientes con SIC se muestran en la tabla 5 y fueron distribuidos en los siguientes grupos (Figura 1):

Figura 1. Distribución de los casos en grupos



El 75% (15) de los casos fueron mujeres, la mediana de edad fue de 68 [59-76] años. Las características principales de los pacientes con SIC se observan en la tabla 5. Dentro de los pacientes no se encontraron diferencias entre grupos estudiados por tener o no FI (tabla 6) y por presentar o no colon en continuidad (tabla 7) para las variables de la edad, el sexo, el IMC, si eran fumadores o no, la longitud de ID remanente o el tiempo transcurrido desde el comienzo del SIC hasta la realización del estudio.

Tabla 5. Características de los pacientes con SIC

Caso	Sexo	Edad (años)	Tiempo (años)	Causa	ID (cm)	Configuración remanente	Colon	FI	Tipo FI
G1-1a	M	76	2,48	Isquemia mesentérica	60	Anastomosis yeyuno-cólica	Si	Si	C1
G1-2a	M	55	4,65	Enteritis rádica	130	Anastomosis yeyuno-ileo-cólica	Si	Si	C1
G1-3a	M	38	18,07	Isquemia mesentérica	185	Anastomosis yeyuno-cólica	Si	Si	C1
G1-4a	M	77	6,47	Enfermedad Crohn	100	Anastomosis ileo-cólica	Si	Si	B1
G1-5a	H	71	28,3	Enteritis rádica	190	Anastomosis yeyuno-ileo-cólica	Si	Si	C2
G1-6a	M	72	7,58	Enteritis rádica	85	Anastomosis yeyuno-cólica	Si	Si	D2
G2-1a	M	66	20,59	Complicaciones quirúrgicas	100	Yeyunostomía	No	Si	D2
G2-2a	H	78	1,47	Pseudoobstrucción intestinal	60	Yeyunostomía	No	Si	C2
G3-1a	M	55	6,73	Enteritis rádica	85	Anastomosis yeyuno-cólica	Si	No	-
G3-2a	H	79	2,27	Enteritis rádica	160	Anastomosis ileo-cólica	Si	No	-
G3-3a	H	79	4,83	Complicaciones quirúrgicas	100	Anastomosis yeyuno-cólica	Si	No	-
G3-4a	M	68	1,90	Enteritis rádica	160	Anastomosis ileo-cólica	Si	No	-
G3-5a	M	59	1,68	Isquemia mesentérica	110	Anastomosis ileo-cólica	Si	No	-
G3-6a	M	80	10,21	Complicaciones quirúrgicas	190	Anastomosis ileo-cólica	Si	No	-
G3-7a	M	67	0,97	Isquemia mesentérica	185	Anastomosis ileo-cólica	Si	No	-
G3-8a	M	68	2,40	Isquemia mesentérica	100	Anastomosis ileo-cólica	Si	No	-
G4-1a	H	31	7,87	Colitis ulcerosa	190	Ileostomía	No	No	-
G4-2a	M	68	6,54	Enteritis rádica	110	Anastomosis yeyuno-ileostomía	No	No	-
G4-3a	M	60	11,11	Enteritis rádica	150	Anastomosis yeyuno-ileostomía	No	No	-
G4-4a	M	60	14,27	Enfermedad Crohn	180	Ileostomía	No	No	-

Tabla 6. Características de los pacientes con SIC con y sin FI

	Grupo 1+2 SIC con FI n=8	Grupo 3+4 SIC n=12	p
Sexo % (n mujeres)	75 (6)	75 (9)	1
Edad años (mediana [RI])	71 [57-76]	67 [59-75]	0,699
IMC (kg/m ²)	22,6 [19,1-26,8]	26,6 [23,2-28,4]	0,247
Tiempo transcurrido desde SIC hasta estudio (años)	7 [3-19]	5 [1-9]	0,316
ID (cm)	100 [66-175]	160 [100-190]	0,219
Colon en continuidad % (n)	75 (6)	66,7 (8)	0,69
Fumador % (n)	12,5 (1)	16,7 (2)	0,798

Tabla 7. Características de los pacientes con SIC con y sin colon

	Grupo 1+3 SIC con colon n= 14	Grupo 2+4 SIC sin colon n=6	p
Sexo % (n mujeres)	78,5 (11)	66,7 (4)	0,573
Edad años (mediana [RI])	69,5 [58-77]	63 [52,5-70,55]	0,301
IMC (kg/m ²)	26 [19,3-28,6]	24,1 [19,9-26,1]	0,458
Tiempo transcurrido desde SIC hasta estudio (años)	4,7 [2,2-8,3]	9,5 [5,3-15,8]	0,187
ID (cm)	120 [96-185]	170 [90-190]	0,219
Fumador % (n)	14,3 (2)	16,7 (1)	0,798

Las características demográficas de los controles y sus diferencias con los pacientes de

SIC se presentan en la tabla 8. El grupo control fue significativamente más joven que los

casos, pero no presentaba diferencias significativas en relación al sexo ni al IMC.

Tabla 8. Descripción de los casos y controles

	CASOS n=20	CONTROLES n=20	p
Sexo % (n mujeres)	75 (15)	55 (11)	0,185
Edad años (mediana [RI])	68 [59-76]	44,5 [40-51]	<0,0001
IMC (kg/m ²)	24,6 [19,7-28]	23,7 [21,1-25,7]	0,626

6.2 Características y análisis de la ingesta dietética

La descripción de la calibración de la dieta de pacientes con SIC se muestra en la tabla 9. El reparto de la energía en los distintos macronutrientes mostró una menor ingesta en forma de HC a la recomendada a expensas del aporte de grasa, y una adecuada proporción proteica.

Tabla 9. Ingesta dietética de los pacientes con SIC

Pacientes con SIC n=20			
Energía (kcal)	2287 [1643-2887]	Agua (ml)	750 [467-1000]
Kcal/Kg peso al día	39 [24-49]		
Hidratos de carbono (g)	259,5 [186-365]	Fibra (g)	22,3 [8,3-32,4]
%	46 [39-52]		
Proteínas (g)	90,1 [74-134]	Vitamina A (µg)	1053 [418-2705]
%	16 [14-18]	Vitamina E (mg)	7,8 [6,25-10,1]
		Vitamina D (µg)	4,2 [1,32-7,15]
Lípidos (g)	80,3 [63-119]	AGS (g)	21,9 [11,7-36,6]
%	35 [31-41]	AGM (g)	34,6 [25,4-50,1]
		AGP (g)	9,8 [5,5-13,4]
		Colesterol (mg)	271[197-637]
Na (mg)	1601[1217-3005]	Vitamina C (mg)	78,7 [28,2-166,7]
K (mg)	2197 [1508-3414]	Vitamina B1 (mg)	1,4 [1,02-2,33]
P (mg)	1318 [939-1646]	Vitamina B2 (mg)	1,5 [1,02-2,37]
Ca (mg)	1025 [783-1461]	Vitamina B6 (mg)	1,6 [0,95-2,9]
Mg (mg)	265 [177-372]	Vitamina B12 (µg)	5,4 [3,37-5,52]
Fe (mg)	13 [8,9-21,2]	Ácido fólico (µg)	179 [100-330]
Zn (mg)	11,6 [6,7-17,8]	Eq Niacina (mg)	11,9 [8,2-18,1]

El cociente entre la ingesta energética y el GER fue de 1,6 [1,18-2,25], el 57,9% de los pacientes presentaban hiperfagia (consumo energético > 1,5 GER) y solo 2 pacientes ingirieron menos calorías que su GER, sin diferencias entre grupos. El 25% de los pacientes no llegaron a ingerir 25 Kcal/ Kg de peso, el 15,4% de estos pertenecían a los grupos sin FI. No hubo diferencias entre pacientes con y sin colon.

La ingesta proteica fue de 0,72 [0,59-1,07] g de proteína/kg de peso, con un 65% de los pacientes que no llegaron a cubrir las cantidades mínimas recomendadas para población sana de 0,8 g de proteínas/kg de peso al día; el 30% pertenecían al grupo de los pacientes con FI y el 35% al grupo sin FI, sin diferencias entre grupo; sin embargo, sí encontramos diferencias en la ingesta diaria de proteínas entre los grupos con y sin colon (tabla 11), con un consumo de 1,16 [0,78-1,35] g de proteína/kg de peso en pacientes con colon y de 0,63 [0,49-0,78] g de proteína/kg de peso en pacientes sin colon ($p=0,013$).

El 50% de la muestra no llegaba a cubrir las recomendaciones de fibra (22 g en mujeres y 30 g en hombres), sin diferencias entre grupos con y sin FI, y con y sin colon. Tampoco hubo diferencias entre sexos. Sólo el 26,3% llegaron a ingerir 12 g de fibra por cada 1000 Kcal.

El 15% tomaban un exceso de energía en forma de AGS (Recomendación de <7% de la energía diaria) y todos pertenecían al grupo con FI ($p=0,02$), mientras que el 25% no alcanzaba las recomendaciones de AGP ($\geq 5\%$ de la energía diaria). El 45% de los pacientes ingería un exceso de colesterol (Recomendación de <300 mg diario), que fue significativamente mayor en el grupo sin FI ($p=0,015$). Las características de la dieta de los pacientes con SIC con y sin FI se refleja en la tabla 10.

Tabla 10. Comparación de la dieta en pacientes con SIC con y sin FI

	Grupo 1+2 SIC con FI n=8	Grupo 3+4 SIC sin FI n=12	p
Energía (kcal)	1703 [1170-2138]	2725 [1908-3286]	0,045
Kcal/Kg de peso al día	28,8 [20,5-34,5]	45,5 [31,8-70,1]	0,029
Hiperfagia	1,4 [0,8-1,6]	1,9 [1,4-2,5]	0,064
Hidratos de carbono (g)	205 [140-287]	322 [190-395]	0,143
%	48 [37-53]	44 [39-51]	0,671
Proteínas (g)	75 [61-97]	97 [83-146]	0,09
g de proteínas/kg de peso	0,6 [0,48-0,78]	0,78 [0,66-1,17]	0,068
%	17 [15-19]	16 [14-18]	0,278
Lípidos (g)	64 [38-69]	115 [79-136]	0,011
%	31 [26-37]	38 [34-42]	0,063
AGS (g)	12,8 [8,1-18]	34,2 [21,8-38]	0,017
AGM (g)	24,7 [16,8-29,8]	34,2 [21,8-38]	0,009
AGP (g)	4,8 [3,5-9,6]	11 [8,7-17,2]	0,025
Colesterol (mg)	201 [149-285]	408 [233-710]	0,054
Na (mg)	1399 [1120-1611]	2648 [1370-3516]	0,143
K (mg)	2057 [691-3196]	2481 [1653-3986]	0,217
P (mg)	1318 [576-1447]	1323 [1029-1892]	0,396
Ca (mg)	941 [345-1108]	1143 [851-1566]	0,217
Mg (mg)	239 [90-267]	273 [189-388]	0,375
Fe (mg)	11,6 [4,2-17,8]	15,3 [10,2-23,3]	0,137
Zn (mg)	7,8 [4,3-12,4]	15,4 [8,9-18,9]	0,09
Vitamina C (mg)	45,3 [18,6-123,9]	118,7 [42,6-221,9]	0,123
Vitamina B1 (mg)	1,25 [0,62-2,15]	1,6 [1,1-2,47]	0,296
Vitamina B2 (mg)	1,5 [0,45-2,57]	1,55 [1,12-2,37]	0,643
Vitamina B6 (mg)	1,45 [0,55-2,82]	1,65 [1,2-2,9]	0,511
Vitamina B12 (µg)	4,7 [1,77-5,8]	6 [3,95-8,02]	0,190
Ácido fólico (µg)	136 [58-244]	205 [129-394]	0,105

Eq Niacina (mg)	6,59 [4,4-11,4]	14,2 [9,7-20,2]	0,021
Vitamina A (µg)	580 [259-2055]	1163 [721-2959]	0,247
Vitamina E (mg)	5,45 [3,7-9,8]	8,3 [7-12,1]	0,105
Vitamina D (µg)	2,75 [0,52-6,85]	5,1 [2,65-7,72]	0,232
Fibra (g)	8,7 [3,6-27,4]	28,3 [11,9-38,3]	0,089
Agua (ml)	500 [402-1000]	803 [616-1608]	0,122
Nº Comidas	4,7 [2,8-5,8]	5,3 [5-5,9]	0,212

En resumen, el grupo con FI presentó una ingesta calórica, lipídica (AGS, AGM y AGP) y de EqNiacina significativamente menor que los pacientes sin FI. En el resto de los componentes dietéticos analizados no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

En la Tabla 11 se muestran las diferencias significativas que se encontraron en la dieta de los pacientes con SIC con y sin colon. El grupo con colon presentó una ingesta diaria significativamente menor al grupo sin colon para la energía, g HC, g proteínas, Na, K, Ca, P, Mg, Zn, Fe, el ácido fólico y las vitaminas B1, B2, B6, A y E. El grupo sin colon realizó un mayor número de ingestas o comidas diarias.

Tabla 11. Diferencias en los componentes dietéticos de los pacientes con y sin colon.

	Grupo 1+3 SIC con colon n=14	Grupo 2+4 SIC sin colon n=6	p
Energía (kcal)	1758 [1402-2701]	3102 [2138-4452]	0,032
Hiperfagia	1,5 [0,9-1,9]	2,2 [1,5-3,9]	0,048
Hidratos de carbono (g)	203 [167-328]	351 [266-544]	0,026
Proteínas (g)	79 [61-97]	145 [97-169]	0,013
Na (mg)	1398 [1119-2591]	2925 [1611-4096]	0,048
K (mg)	1935 [1270-2443]	3898 [2886-4965]	0,004
P (mg)	1208 [822-1397]	1825 [1447-2349]	0,006

Ca (mg)	946 [754-1102]	1390 [1063-2013]	0,039
Mg (mg)	213 [149-269]	383 [366-481]	0,002
Fe (mg)	10,4 [7,8-15,4]	22,8 [17-37]	0,004
Zn (mg)	8,9 [5,8-15,1]	18,7 [11,3-27,7]	0,021
Vitamina C (mg)	45,3 [26-104]	197 [122-360]	0,005
Vitamina B1 (mg)	1,1 [0,9-1,6]	2,2 [1,9-3,5]	0,008
Vitamina B2 (mg)	1,3 [0,8-1,7]	2,4 [1,7-3,1]	0,009
Vitamina B6 (mg)	1,3 [0,7-1,8]	3,1 [2,4-4]	0,002
Ácido fólico (µg)	144 [84-203]	363 [223-418]	0,011
Vitamina A (µg)	664 [372-115]	2924 [2055-4640]	0,003
Vitamina E (mg)	7,2 [4,6-8,4]	10,9 [8-16,2]	0,048
Nº Comidas	5 [3-5,5]	6 [5,5-6]	0,010

Las características de la dieta del grupo control y las diferencias con los pacientes con SIC se muestran en la tabla 12. La distribución de la energía ingerida entre los distintos macronutrientes fue significativamente mayor para hidratos de carbono y proteínas en los pacientes con SIC, mientras que la ingesta de lípidos supuso el mayor aporte energético en el caso del grupo control. La ingesta de hidratos de carbono, AGS, colesterol, Ca, Fe, Zn y de las vitaminas B1, B2, B12, A y D fueron similares en los dos grupos. La ingesta proteica no presenta diferencias entre ambos grupos y los controles tuvieron una ingesta suficiente con 0,83 [0,8-1,03] g de proteína por kg de peso. El 45% de los controles alcanzaron a consumir 12 g de fibra por cada 1000 Kcal diarias.

Tabla 12. Descripción de la ingesta dietética de los casos y los controles.

	CASOS n=20	CONTROLES n=20	p
Energía (kcal)	2287 [1643-2887]	2839 [2532-3127]	0,046
Hidratos de carbono (g)	259,5 [186-365]	282,2 [212-345]	0,665
%	46 [39-52]	38 [33-43]	0,04
Proteínas (g)	90,1 [74-134]	107 [100-130]	0,083
%	16 [14-18]	15 [13-18]	0,005
Lípidos (g)	80,3 [63-119]	136 [119-148]	0,002
%	35 [31-41]	43 [39-47]	0,005
AGS (g)	21,9 [11,7-36,6]	33,3 [27,2-42,2]	0,07
AGM (g)	34,6 [25,4-50,1]	68,8 [61,8-73,9]	<0,001
AGP (g)	9,8 [5,5-13,4]	19,3 [15,6-24,6]	<0,001
Colesterol (mg)	271[197-637]	363[317-472]	0,317
Na (mg)	1601[1217-3005]	3086 [2360-3981]	0,011
K (mg)	2197 [1508-3414]	4158 [3675-4902]	<0,001
P (mg)	1318 [939-1646]	1714 [1505-2077]	0,005
Ca (mg)	1025 [783-1461]	1013 [879-1230]	0,871
Mg (mg)	265 [177-372]	426 [388-488]	<0,001
Fe (mg)	13 [8,9-21,2]	16 [14,5-19,6]	0,137
Zn (mg)	11,6 [6,7-17,8]	12,6 [10,6-15,3]	0,449
Vitamina C (mg)	78,7 [28,2-166,7]	219 [195-280]	<0,001
Vitamina B1 (mg)	1,4 [1,02-2,33]	1,8[1,55-2,27]	0,091
Vitamina B2 (mg)	1,5 [1,02-2,37]	1,9 [1,71-2,41]	0,06
Vitamina B6 (mg)	1,6 [0,95-2,9]	2,6 [2,2-3,1]	0,005
Vitamina B12 (µg)	5,4 [3,37-5,52]	8,03 [5,47-9,94]	0,10
Ácido fólico (µg)	179 [100-330]	503 [411-559]	<0,001
Eq Niacina (mg)	11,9 [8,2-18,1]	27,2 [23,2-32]	<0,001
Vitamina A (µg)	1053 [418-2705]	1232 [949-1482]	0,626

Vitamina E (mg)	7,8 [6,25-10,1]	17,3 [15,5-22,4]	<0,001
Vitamina D (µg)	4,2 [1,32-7,15]	3,1 [2,3-3,67]	0,33
Fibra (g)	22,3 [8,3-32,4]	33 [27,3-40,3]	0,028
Agua (ml)	750 [467-1000]	1735 [1380-1977]	<0,001

6.3 Tratamiento

Soporte nutricional

El 30% de los pacientes con SIC estaban con nutrición enteral por vía oral cuando se realizó el estudio. Del total de pacientes con SIC, el 40% tenían un soporte de NPD semanal que se repartía de la siguiente manera: 15% precisaba 5 bolsas, el 10% con 4 bolsas y el 5% con 3 bolsas. Dos pacientes (10%) necesitaron soporte parenteral diario. La mediana del número de días con NPD cuando se realizó el estudio fue de 1374 [315-5311] días. El aporte calórico de la NPD por kg de peso fue de 15,4 [13,4-27,7] Kcal al día, sin diferencias entre pacientes con y sin colon. El aporte calórico total (dieta + NP) en estos pacientes llegaba a 46 [31-48] Kcal por kg de peso al día. La composición del aporte nutricional diario que suponía la NPD se encuentra en la tabla 13.

Tabla 13. Características nutricionales de la NPD diario

Volumen (ml)	Energía (kcal)	N ₂ (g)	Glucosa (g)
967 [814-1928]	789 [660-1540]	7,8 [5,7-9,6]	116 [85-148]
Lípidos (g)	Na (mg)	K (mg)	P (mg)
25 [5,3-38,9]	50 [34-60]	41 [23-49]	8,5 [6,6-11,2]
Mg (mg)	Zn (mg)	Ca (mg)	Fe (mg)
12 [7,8-16,8]	6,8 [4,8-8,8]	7,1 [5,7-10]	635 [0-1179]
Vitamina A (µg)	Vitamina D (µg)	Vitamina E (mg)	Vitamina K (mg)
750 [600-975]	3,9 [3,1-5,1]	7,3 [5,8-9,5]	0 [0,0-0,0]

Vitamina C (mg)	Vitamina B1 (mg)	Vitamina B2 (mg)	Vitamina B6 (mg)
89 [71-116]	2,5 [2-3,2]	2,9 [2,3-3,8]	3,2 [2,6-4,2]
Vitamina B12 (µg)	Niacina (mg)	Ácido Fólico (µg)	
4,3 [3,4-5,8]	32 [26-43]	295 [236-384]	

Si distribuimos a los pacientes con FI según la clasificación clínica de los aportes calóricos que precisan el 11,1% se encuentran en la B, el 66,7% en la C y el 33,3% en la D.

Farmacológico

El 45% de los pacientes con SIC estaban con tratamiento farmacológico antiadiarreico, un paciente tenía tratamiento con octreótido, el 15% tomaba IBP y el 90% estaban con algún tipo de suplementación vitamínica oral (tabla 14). No se encontraron diferencias significativas entre la suplementación oral de los pacientes con y sin colon. El 91,6% de los pacientes sin FI recibían suplementación con vitamina B12 y el 100% con Mg.

Tabla 14. Suplementación oral de los pacientes con SIC

Tipo de suplemento oral	Frecuencia de suplementación n=20
Multivitamínico	50%
Ca	45%
Mg	35%
Fe	25%
Zn	5%
Vitamina A	20%
Vitamina D	65%
Vitamina E	35%
Vitamina B12	60%

6.4 Valoración nutricional

A continuación, se expresan los resultados de los parámetros analizados para completar la valoración del estado nutricional.

6.4.1 Composición corporal

El análisis de la composición corporal de los pacientes con SIC en su totalidad y diferenciando entre aquellos con y sin FI, se encuentra en la tabla 15. Como puede observarse no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 15. Características de la composición corporal de los pacientes con SIC

	TOTAL n=20	Grupo 1+2 SIC con FI n=8	Grupo 3+4 SIC sin FI n=12	p
Peso kg	59 [50,6-69,7]	52,5 [48-64]	64,4 [54,8-73,3]	0,076
Talla m	1,56 [1,51-1,61]	1,57 [1,48-1,64]	1,54 [1,52-1,62]	1
IMC kg/m²	24,6 [19,7-28]	22,6 [19,1-26,8]	26,6 [23,2-28,4]	0,247
MG kg	22 [13-28,8]	16,4 [12,4-28,1]	23,1 [14,5-28,8]	0,509
(%)	(36,2 [26-44])	(31,2 [25-42])	(37 [27-46])	0,409
MLG kg	34,8 [31,8-40,7]	33,3 [29,2-98,2]	35,4 [33,7-42,2]	0,247
(%)	(62,4 [52,9-71,3])	(63,5 [53,3-70,6])	(62,3 [52,6-77,2])	0,869
MLG (kg/m²)	15,1 [14-17,3]	14 [14-15,7]	15,2 [14-17,5]	0,310
MO g/cm²	0,88 [0,81-1,02]	0,82 [0,8-1,05]	0,91 [0,8-1,02]	0,594
(%)	(3,2 [2,5-3,5])	(2,9 [2,3-3,5])	(3,2 [2,7-3,5])	0,709

Existe una correlación positiva entre IMC y la MLG ($R^2 = 0,558$ con $p = 0,013$), sin diferencias entre grupos con SIC. Si analizamos la composición corporal de los pacientes con SIC por sexo, encontramos diferencias significativas en el porcentaje de grasa que es mayor en las mujeres y, en la masa magra y ósea que es mayor en los hombres (tabla 16).

Tabla 16. Composición corporal según sexo.

	Hombres n=5	Mujeres n=15	p
Peso kg	69,1 [52,8-74,1]	58,8 [50,1-68]	0,239
Talla m	1,65 [1,54-1,74]	1,53 [1,49-1,61]	0,06
IMC kg/m ²	23,4 [21,1-26,5]	25,3 [19,4-28,4]	0,631
MG kg (%)	19,8 [15,2-42] (23 [19-31])	22,6 [12,6-28,8] (37 [29-46])	0,764 0,028
MLG kg (%) MLG (kg/m ²)	46,9 [40,2-57,6] (73,6 [66,4-76,8]) 17,7 [15-18,1]	34,6 [30,6-36,2] (57,9 [52,6-68,6]) 14,9 [13,9-15,7]	0,005 0,045 0,036
MO g/cm ² (%)	1,14 [0,97-1,23] (3,9 [2,9-4,8])	0,83 [0,79-0,94] (3 [2,5-3,3])	0,008 0,05

En el estudio para comprobar si la presencia de colon podría influir en la composición corporal, se ven diferencias significativas en el % de MLG (Figura 2, p= 0,02) y % MO (Figura 3, p=0,013), que son superiores en pacientes sin colon.

Figura 2. %MLG en pacientes con y sin colon.

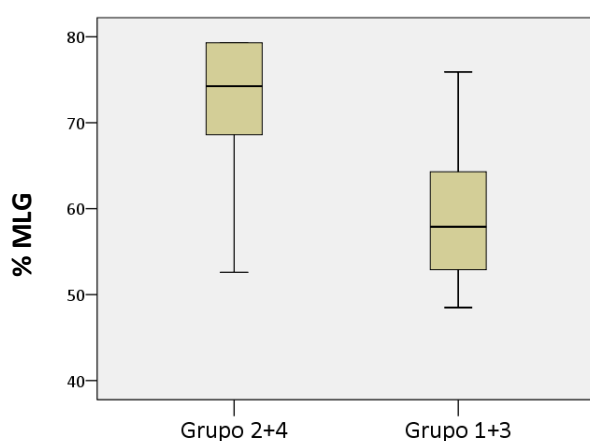
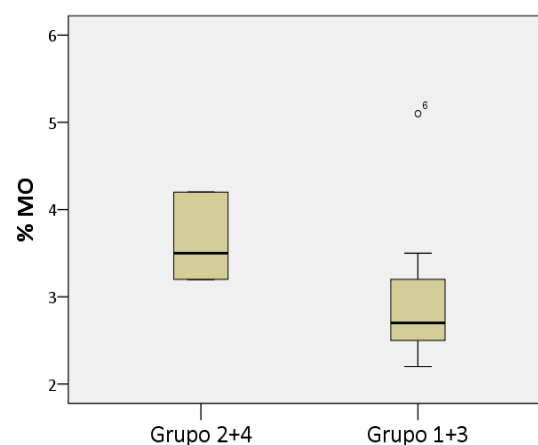


Figura 3. %MO en pacientes con y sin colon



6.4.2 Gasto energético

El análisis del gasto energético de los pacientes con SIC en su totalidad y diferenciando entre aquellos con y sin FI, se presenta en la tabla 17.

Tabla 17. Características del gasto energético en los pacientes con SIC

	TOTAL n=19	Grupo 1+2 SIC con FI n=7	Grupo 3+4 SIC n=12	p
GER (Kcal)	1385 [1236- 1547]	1387 [1165- 1149]	1378 [1256- 1600]	0,612
VO₂ (ml/min)	199 [178- 222]	199 [167- 208]	198 [180- 230]	0,581
Ve (L/min)	6,6 [5,9- 8,1]	6,9 [5,9- 8,7]	6,5 [5,6- 7,1]	0,330
FR (1/min)	15,4 [11,9- 17,3]	16,8 [15,4- 20,4]	13,5 [11,4- 15,8]	0,038
% [O₂]	17,4 [16,7- 17,7]	17,7 [16,8- 17,8]	16,9 [16,7- 17,5]	0,076
% Pred HB	113 [102- 126]	117 [108- 123]	110 [99- 123]	0,639

VO₂: volumen de O₂ consumido

Ve: ventilación

FR: frecuencia respiratoria

%[O₂]: concentración de O₂ durante la expiración

%Pred HB: % GER respecto al cálculo mediante la fórmula de Harris-Benedict.

No hubo diferencias en el GER entre los pacientes con SIC con y sin FI, ni tampoco se encontraron diferencias por sexo, ni en los grupos con y sin colon.

6.4.3 Parámetros analíticos

Los parámetros hematológicos y bioquímicos analizados en los pacientes con SIC se presentan en la tabla 18. Un paciente (5%) presentó Alb por debajo de los rangos de normalidad, dos pacientes (10%) proteínas séricas totales por debajo del rango de normalidad y cuatro (21,1%) niveles de Hb inferiores a 12 g/dL. Tres pacientes (15%) presentaron un filtrado glomerular <60 ml/min/1.73m².

Un paciente (5%) presentó colesterol total por encima de los rangos de normalidad, aunque ninguno mostró cifras de LDL >120 mg/dL, y seis pacientes (35%) tuvieron cifras de HDL superiores a 60 mg/dL. Diez pacientes (50%) presentaron TGL por encima de rango, sin estar relacionado con la presencia o ausencia de NPD.

Sólo dos pacientes (10%), pertenecientes al Grupo 1, presentaron parámetros analíticos compatibles con hepatopatía asociada a NPD.

En cuanto a los micronutrientes, los pacientes presentaron niveles bajos de Cu en el 38,9% (7), Mg en el 20% (4) y de Zn en el 33,3% (6). Hubo diferencias significativas entre los pacientes con y sin FI en los niveles de Mg (Figura 4, $p=0,02$), Zn (Figura 5, $p<0,001$), observándose deficiencias solamente en el grupo sin FI.

Figura 4. Diferencias en los niveles sanguíneos de Mg entre pacientes con y sin NPD.

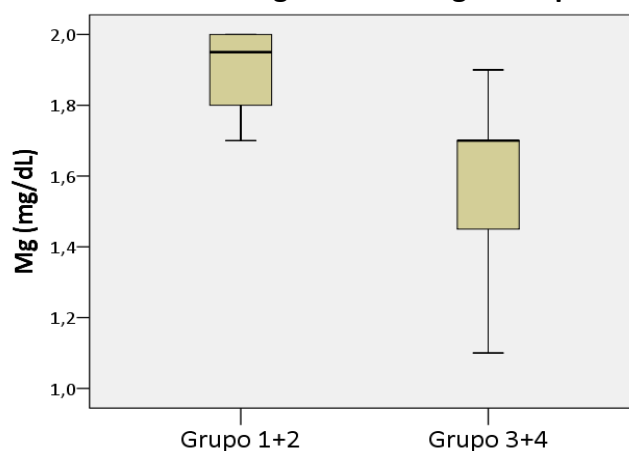
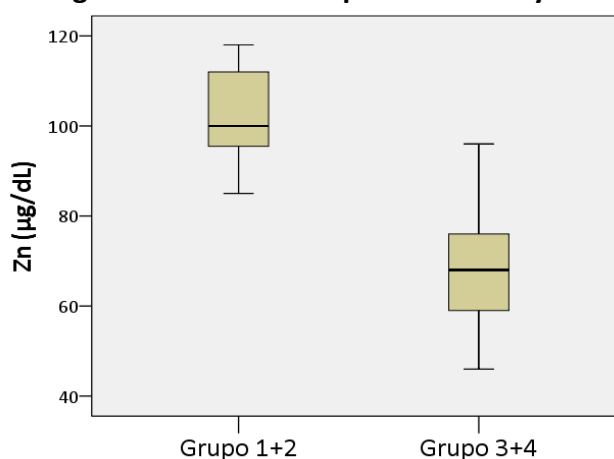


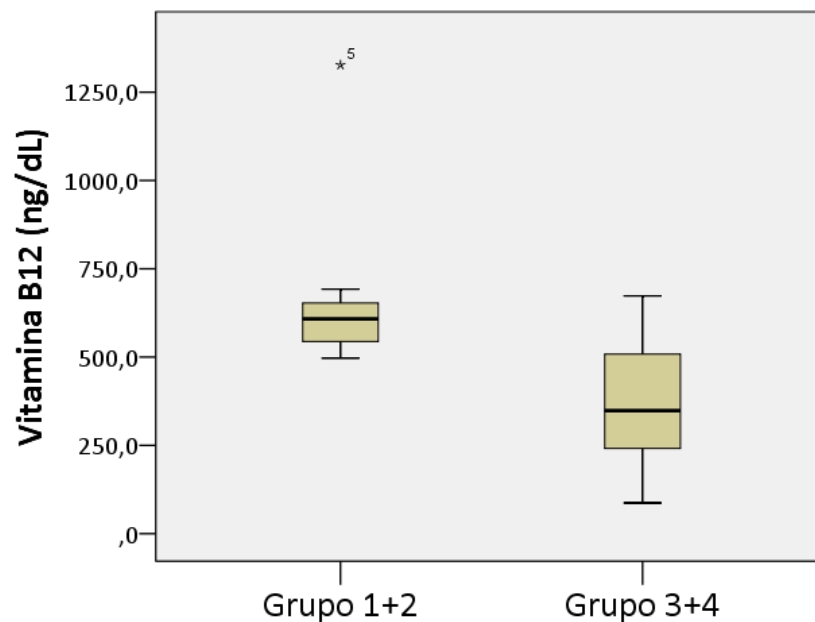
Figura 5. Niveles sanguíneos de Zn entre pacientes con y sin FI.



El 42,1% tuvo déficit de vitamina D, el 15,9% (3) de vitamina E y el 10,6% (2) de B12.

Hubo diferencias significativas entre con y sin FI para la Vitamina B12 (Figura 6, $p=0,001$).

Figura 6. Niveles sanguíneos de VitB12 entre pacientes con y sin FI.



Se presentaron niveles elevados de vitamina A y E en el 6,3% (5) y el 10,6% respectivamente, sin diferencias entre grupos.

El 50% de los pacientes tuvieron niveles elevados de PTH, que no se correlacionaron con niveles bajos de vitamina D.

Tabla 18. Descripción del hemograma y la bioquímica de pacientes con SIC

Parámetro	n	Mediana [RI]
Hemoglobina (g/dL)	19	13,4 [12,2-14]
Hematocrito (%)	19	39,7 [36,7-41,2]
Glucosa (mg/dL)	20	88 [81-94]
Ácido úrico (mg/dL)	14	4,2 [3,7-5,1]
Creatinina (mg/dL)	20	0,8 [0,6-1,09]

Urea (mg/dL)	7	45 [36-64]
Bilirrubina (mg/dL)	20	0,7 [0,3-1,1]
GGT (U/L)	20	28 [11,7-54]
ALT (U/L)	20	26 [18,5-45,7]
Fosfatasa alcalina (U/L)	20	96,5 [78-118,7]
Proteínas (mg/dL)	20	6,9 [6,6-7,2]
Albúmina (g/dL)	17	4 [3,9-4,4]
Prealbúmina (mg/dL)	19	24 [23-26]
Triglicéridos (mg/dL)	20	145,5 [107-180]
Colesterol total (mg/dL)	20	138 [118-172]
HDL (mg/dL)	19	56 [48-66]
LDL (mg/dL)	18	53 [43-73]
Na (mmol/L)	20	141 [138-142]
K (mmol/L)	20	4,2 [4-4,5]
Cl ⁻ (mmol/L)	14	102 [100-106]
Ca (mg/dL)	17	9,2 [8,9-9,7]
Mg (mg/dL)	18	1,7 [1,6-1,9]
P (mg/dL)	17	3,4 [3-3,7]
Fe (µg/dL)	19	82 [62-114]
Cu (µg/dL)	18	84 [69-91,7]
Zn (µg/dL)	18	82 [63-97,7]
Vitamina A (µg/dL)	19	48 [40-71]
Vitamina E (µg/dL),	19	1179 [918-1479]
Vitamina 25OH-D (µg/dL)	19	32,2 [24-48,9]
Vitaminas B12 (ng/dL)	19	497 [252-608]
Folato (µg/dL)	20	18,8 [8,28-23,1]
Ferritina (µg/dL)	18	51,5 [25,7-119]

Transferrina (mg/dL)	20	291 [239-331]
Hormona PTH (ng/dL)	20	67,5 [43,3-91,5]
Hemoglobina glucosilada mmol/mol (%Hb total)	18	33,5 [28,5-37,2] (5,2 [4,7-5,5])
PCR (mg/dL)	17	0,2 [0,05-0,22]

Los resultados del análisis de orina se muestran en la tabla 19. El 45% (9) tuvieron cifras de Mg y Ca inferiores a la normalidad, el 40% (8) cifras bajas de creatinina, 25% (5) cifras de Na y Urea por debajo de los rangos de normalidad, el 20% (4) cifras bajas de ácido úrico y P, y el 15% (3) cifras bajas de K y Cl. Hubo pacientes que presentaron cifras superiores a la normalidad para la glucosa 45% (9), el ácido oxálico 10% (2) y el 5% (1) de Ca, Na y Cl. No hubo diferencias significativas entre pacientes con y sin colon, ni con y sin FI. Solo un paciente del Grupo 1 tuvo niveles de Na en orina <10 mmol/L. Destacar que los dos pacientes con cifras elevadas de ácido oxálico no presentaban colon en continuidad.

Tabla 19. Parámetros del análisis de orina 24h de pacientes con SIC

Parámetro	n	Mediana [RI]
Sodio (mmol/L)	12	89,7 [14,2-152,4]
Potasio (mmol/L),	12	46,5 [25,7-62,1]
Cloruro (mmol/L),	7	134 [69-200]
Calcio (mmol/L),	11	31,7 [9,6-78]
Magnesio (mmol/L)	10	9,95 [2,27-28]
Fosfato (mmol/L)	11	65,8 [40,1-620]
Ácido úrico (mmol/L)	9	265 [28,7-313]
Ácido oxálico (mmol/L)	3	44,3 [15,4-44,3]

Creatinina (mmol/L)	11	119 [61,6-876]
Urea (mmol/L)	19	3437 [1363-14340]
Glucosa (mmol/L)	9	27 [4-59]
Proteínas (mmol/L)	10	19 [7,8-105]

En el estudio de aminograma solo hubo una paciente, perteneciente al Grupo 2, que presentó niveles por debajo del rango de normalidad para Gly y Pro. No hubo diferencias entre los grupos de pacientes con SIC (tabla 20). Tampoco hubo diferencias por sexo, ni por la presencia o ausencia de colon. Solo los niveles de Suc (Figura 7, $p=0,009$) y Tyr (Figura 8, $p=0,014$) en sangre se correlacionaron positivamente con la ingesta proteica.

Figura 7. Niveles de Suc

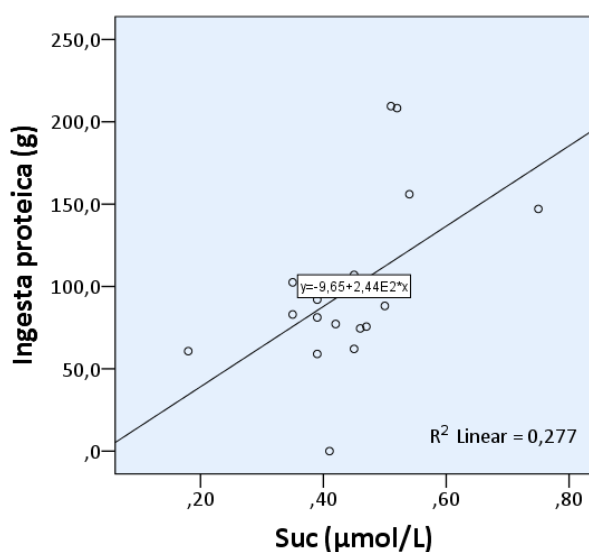
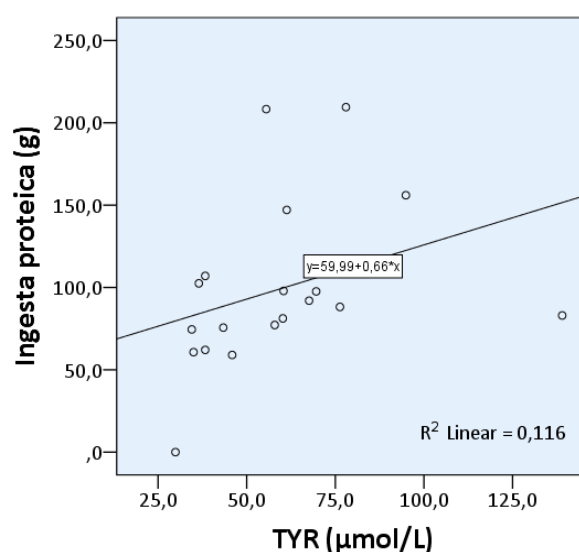


Figura 8. Niveles de TYR



El 47,4% de los pacientes presentaron valores de citrulina $<25,5 \mu\text{mol/L}$, el 62,8% de aquellos con FI y el 36,4% de los que no. Los niveles de citrulinemia en ayunas no se correlacionaron con la longitud del ID, así como tampoco con los niveles de ninguno de los otros aa estudiados.

Tabla 20. Aminograma de los pacientes con SIC

aa	TOTAL n=20 ($\mu\text{mol/L}$)	Grupo 1+2 SIC con FI n=8 ($\mu\text{mol/L}$)	Grupo 3+4 SIC n=11 ($\mu\text{mol/L}$)	p
Ala	396 [312-451]	354 [274-466]	396 [383-432]	0,65
Arg	21,2 [16,1-31,6]	17,8 [9,3-36,6]	25,6 [16,9-31,6]	0,30
Cit	25,7 [19,8-34,9]	21,5 [15,7-31,3]	26,1 [20,5-43,3]	0,34
Gly	447 [292-502]	491 [320-524]	304 [284-498]	0,07
Leu	144 [115-176]	125 [116-169]	148 [102-183]	0,68
Met	21,1 [13,2-24,8]	18,3 [12,2-27,3]	21,1 [13,2-24,8]	0,86
Orn	86,1 [71,1-150]	101 [69-153]	86 [71-150]	0,77
Phe	54,8 [45-63,7]	50 [44-82]	57 [49-64]	0,84
Pro	190 [136-256]	184 [115-254]	201 [141-256]	0,48
Suc	0,45 [0,39-0,5]	0,43 [0,35-0,46]	0,46 [0,39-0,52]	0,17
Tyr	57,9 [38,3-69,6]	37,4 [34,6-69,3]	60,4 [55,5-69,6]	0,07
Val	139 [110-194]	130 [110-165]	155 [110-205]	0,59

No se encontró niveles alterados de acilcarnitinas en la muestra (Tabla 21). No hubo diferencias significativas entre los grupos con o sin FI (tabla XX), ni por sexo, ni por la presencia o ausencia de colon. Los niveles de acilcarnitinas no se relacionaron con la ingesta oral de grasas, y sólo en el caso de la infusión de lípidos por vía parenteral, el aporte de grasa se correlacionó negativamente con los niveles de C6 ($p=0,044$) y de C16:1 ($p=0,005$).

Tabla 21. Niveles de acilcarnitinas en pacientes con SIC

Acilcarnitinas	TOTAL n=20 ($\mu\text{mol/L}$)	Grupo 1+2 SIC con FI n=8 ($\mu\text{mol/L}$)	Grupo 3+4 SIC n=11 ($\mu\text{mol/L}$)	p
C0	22,8 [19,4-27,6]	20,9 [14,2-24,7]	24,7 [22-37,3]	0,09
C2	11,5 [9,1-16,1]	11,4 [8,9-16,1]	11,5 [9,3-16,1]	0,8

C3	1,05 [0,82-1,37]	1,02 [0,71-1,35]	1,05 [0,85-1,53]	0,65
C4	0,26 [0,19-0,33]	0,22 [0,17-0,26]	0,29 [0,22-0,35]	0,09
C4OH\C3DC	0,06 [0,05-0,07]	0,06 [0,05-0,067]	0,06 [0,05-0,07]	0,89
C5	0,19 [0,1-0,24]	0,14 [0,19-0,43]	0,21 [0,16-0,24]	0,16
C5:1	0,01 [0,01-0,02]	0,01 [0,01-0,01]	0,01 [0,01-0,02]	0,15
C5DC\C6OH	0,11 [0,07-0,12]	0,07 [0,05-0,11]	0,12 [0,1-0,12]	0,1
C5OH\C4DC	0,25 [0,17-0,35]	0,22 [0,16-0,27]	0,26 [0,19-0,37]	0,43
C6	0,04 [0,03-0,05]	0,03 [0,02-0,06]	0,04 [0,03-0,05]	0,31
C6DC	0,06 [0,05-0,08]	0,05 [0,05-0,06]	0,07 [0,05-0,08]	0,21
C8	0,05 [0,04-0,07]	0,04 [0,03-0,05]	0,06 [0,05-0,09]	0,19
C8:1	0,04 [0,03-0,14]	0,1 [0,03-0,18]	0,04 [0,03-0,05]	0,19
C10	0,06 [0,04-0,08]	0,05 [0,03-0,07]	0,07 [0,06-0,12]	0,22
C10:1	0,04 [0,04-0,07]	0,04 [0,02-0,07]	0,07 [0,06-0,12]	0,47
C10:2	0,01 [0,01-0,01]	0,01 [0,00-0,017]	0,01 [0,02-0,01]	0,19
C12	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,04]	0,04 [0,03-0,05]	0,35
C12:1	0,03 [0,02-0,05]	0,03 [0,01-0,045]	0,03 [0,02-0,05]	0,49
C14	0,07 [0,06-0,09]	0,07 [0,05-0,11]	0,07 [0,00-0,09]	0,64
C14:1	0,05 [0,03-0,07]	0,04 [0,03-0,06]	0,06 [0,05-0,08]	0,18
C14:2	0,03 [0,01-0,03]	0,02 [0,01-0,02]	0,02 [0,01-0,03]	1
C14OH	0,01 [0,01-0,01]	0,01 [0,002-0,01]	0,01 [0,01-0,01]	0,73
C16	0,91 [0,72-1,13]	1,03 [0,76-1,4]	0,8 [0,72-1]	0,231
C16:1	0,08 [0,05-0,10]	0,07 [0,04-0,12]	0,09 [0,05-0,09]	0,9
C16:1OH	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,05]	0,03 [0,02-0,04]	0,96
C16OH	0,01 [0,01-0,01]	0,01 [0,01-0,01]	0,01 [0,01-0,01]	0,74
C18	0,54 [0,32-0,66]	0,48 [0,32-0,65]	0,54 [0,32-0,7]	0,97
C18:1	1,24 [0,64-1,92]	1,3 [0,58-2,05]	1,24 [0,98-1,92]	0,97
C18:1OH	0,02 [0,01-0,02]	0,15 [0,01-0,02]	0,02 [0,01-0,02]	0,86
C18:2	0,33 [0,22-0,42]	0,34 [0,27-0,48]	0,3 [0,2-0,4]	0,59
C18OH	0,01 [0,0-0,01]	0,0 [0,0-0,0]	0,01 [0,0-0,01]	0,27

6.4.4 Desnutrición

Solo dos pacientes (G3-5a y G4-2a) presentaron criterios de desnutrición con IMC < 18,5 kg/m².

El paciente varón G1-5a fue el único hombre que presentó baja MLG, mientras que el 53,3% de las mujeres presentaron cifras bajas de MLG. Sin diferencias entre la presencia o no FI, o la presencia o ausencia de colon.

La ingesta energética y el aporte calórico total (dieta + NP) no se relacionaron con el peso ni con el IMC. Tampoco encontramos relación entre el consumo de proteínas dietéticas, ni el aporte de N₂ total con la MLG.

6.5 Microbiota

Para los pacientes con SIC se analizaron 20 muestras, con un total de 1.907.519 secuencias, una mediana de 99.153,000 (47.858-123.957) y una media de $95.375,950 \pm 18.683,304$ secuencias. Al agrupar las secuencias en unidad taxonómica operacional (OTUs), se obtuvieron un total de 92.100 OTUs.

La distribución de los principales filum en los pacientes con SIC y los controles se observan en la figura 9 y las principales diferencias en la tabla 22.

Figura 9. Comparación de la microbiota a nivel filum con los controles.

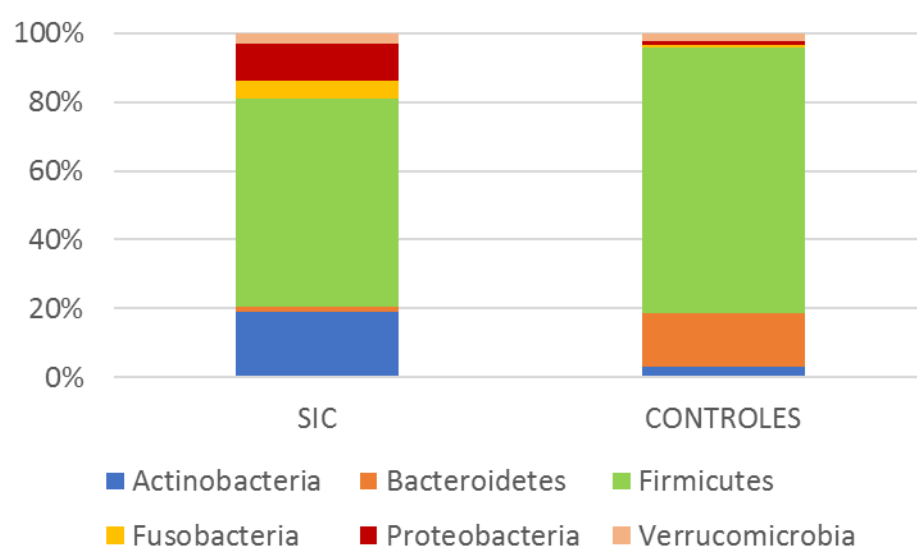


Tabla 22. Diferencias a nivel de género en pacientes con SIC y controles.

Taxa	p	P Bonferroni	FDR	SIC media	Controles media
Actinobacteria	0,64	1	0,64	15,33	11,52
Bacteroidetes	0,41	1	0,46	1,73	0,73
Firmicutes	0,17	1	0,24	61,94	73,32
Fusobacteria	0,11	1	0,18	6,48	3,16
Proteobacteria	0,31	1	0,39	10,14	6,3
TM7	0,06	0,6	0,12	0,04	0,037
Verrucomicrobia	0,024	0,24	0,06	3,94	3,39

La comparación entre el grupo control y los pacientes con SIC por grupos se observan en la figura 10 y la tabla 23.

Figura 10. Comparación de la microbiota a nivel filum de grupos con SIC y contro-

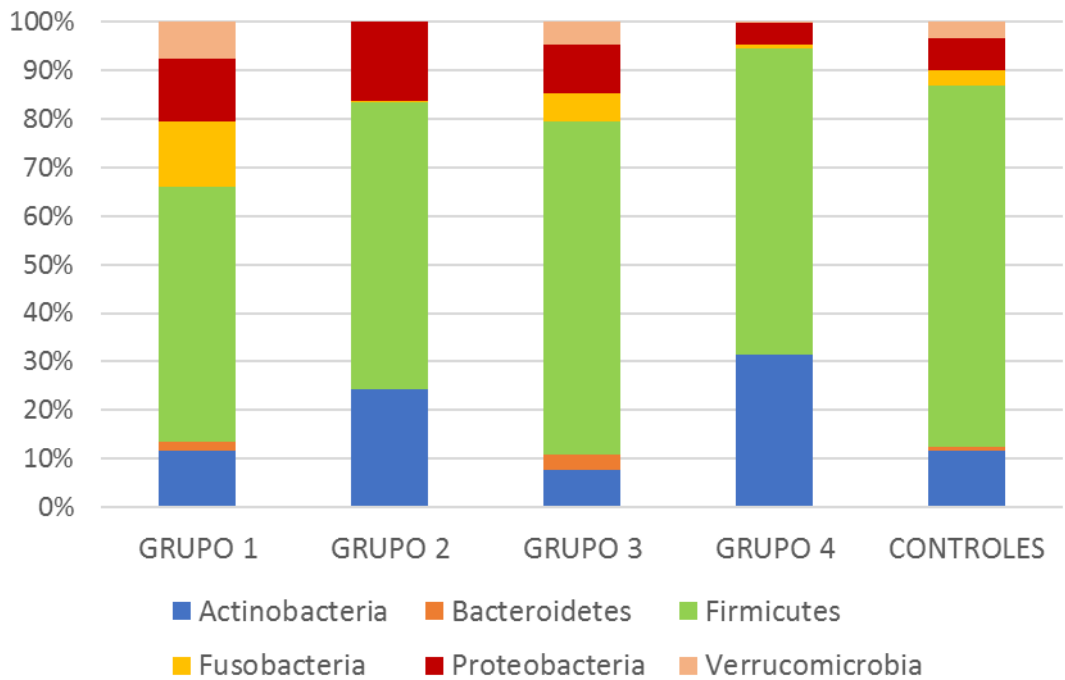


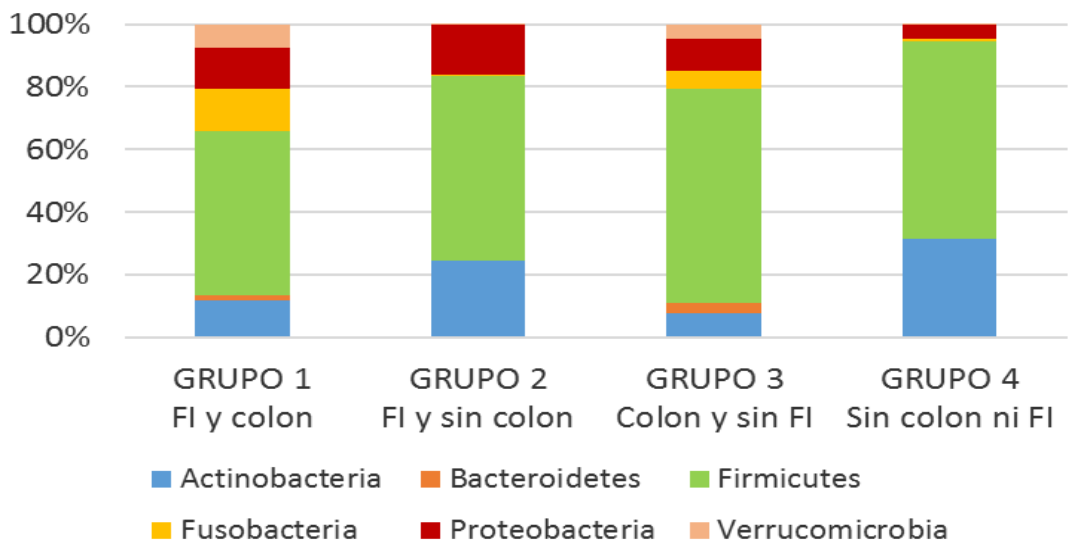
Tabla 23. Diferencias a nivel de género en pacientes con SIC por grupos y controles

Taxa	p	P Bonferroni	FDR	Grupo control media	Grupo 1 media	Grupo 2 media	Grupo 3 media	Grupo 4 media
Verrucomicrobia	0,014	0,098	0,044	3,39	7,56	0	4,16	0,03
Bacteroidetes	0,019	0,13	0,044	0,73	1,8	0,05	2,9	0,13
Fusobacteria	0,048	0,34	0,084	3,16	13,56	0,16	5,65	0,68
Actinobacteria	0,062	0,43	0,087	11,52	11,68	24,05	7,92	31,25
Proteobacteria	0,11	0,77	0,13	6,3	12,87	16,1	9,36	4,65
Firmicutes	0,44	1	0,44	73,32	52,29	58,43	69,68	62,7

Dentro de los tres grandes Dominios bacterianos, en los pacientes con SIC se encontraron 13 géneros pertenecientes al Dominio Arquea: 7 *Crenarchaeota*, 5 *Euryarchaeota* y 1 *Parvachaeota*. Los resultados de este estudio se centrarán en los pertenecientes al

Dominio Bacteria, donde se encontraron 389 géneros distintos, aunque no todos ellos estuvieron presentes en las muestras de todos los pacientes. En la figura 11 se representan los géneros bacterianos que suponen más del 1% de la abundancia relativa en los pacientes con SIC por grupos (Grupo 1, 2, 3 y 4). No encontramos diferencias significativas teniendo en cuenta la edad y el sexo.

Figura 11. Distribución de la microbiota a nivel de filum en los cuatro grupos de SIC



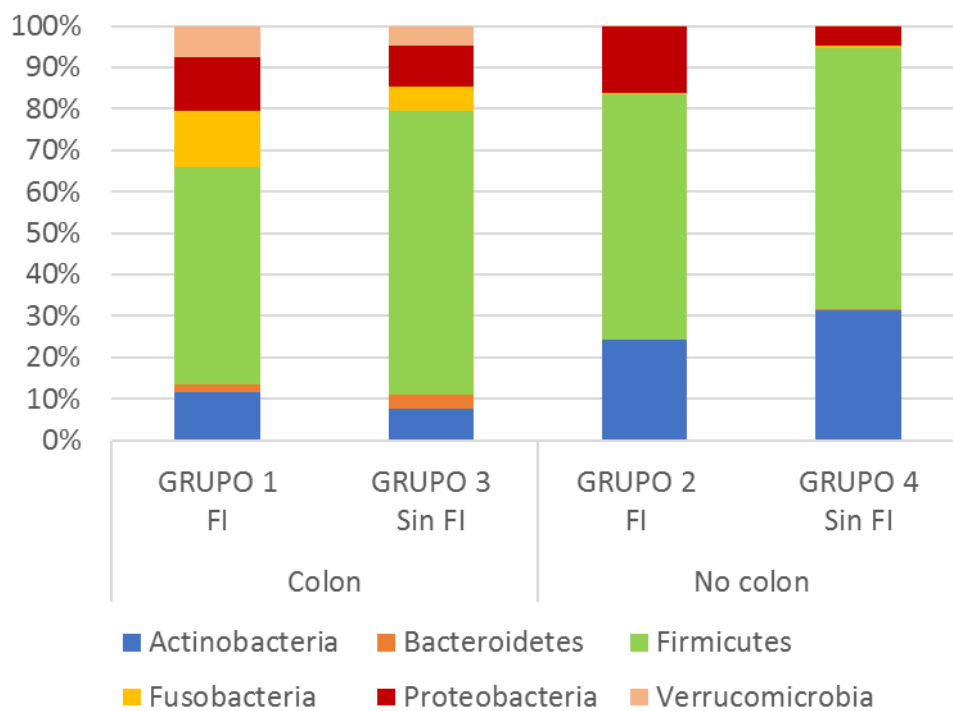
Las diferencias de abundancia a nivel de filum por grupos se cuantifica en la media expresada en la tabla 24, donde Firmicutes es el filum más presente, y Proteobacteria esta aumentada en los pacientes con FI, aunque no significativamente.

Tabla 24. Diferencias a nivel de filum en pacientes con y sin FI, y con y sin colon.

Taxa	p	P Bonfe- roni	FDR	Grupo 1 media	Grupo 2 media	Grupo 3 media	Grupo 4 media
Verrucomicrobia	0,086	0,52	0,24	7,56	0	4,16	0,03
Proteobacteria	0,15	0,9	0,24	12,87	16,1	9,36	4,65
Fusobacteria	0,26	1	0,31	13,56	0,16	5,65	0,68
Firmicutes	0,67	1	0,67	52,29	58,43	69,68	62,7
Bacteroidetes	0,14	0,84	0,24	1,8	0,05	2,9	0,13
Actinobacteria	0,16	0,96	0,24	11,68	24,05	7,92	31,25

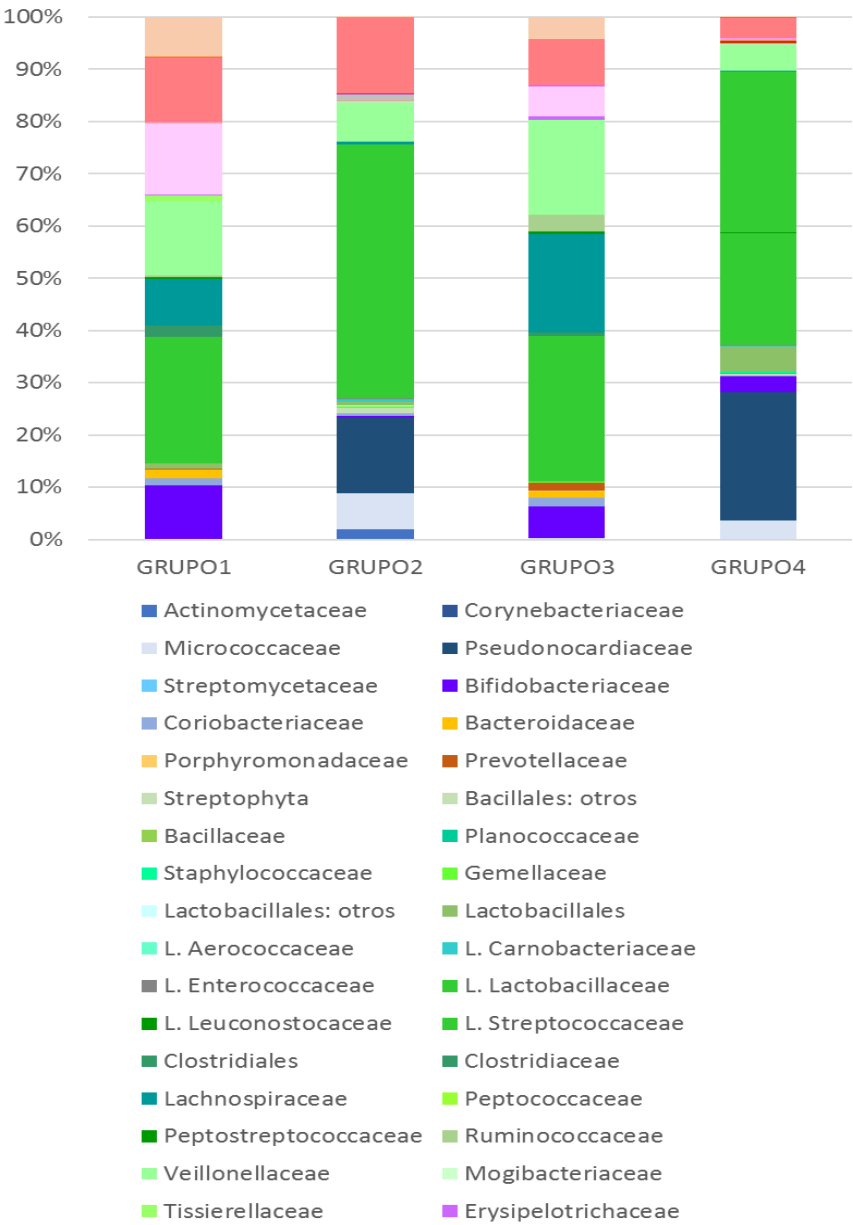
Además, si se observa la figura 12 se pueden apreciar las diferencias en esta abundancia relativa entre los pacientes con y sin colon. De manera que existe una mayor presencia de Actinobacteria, y una tendencia a la ausencia de Verrucomicrobia en pacientes sin colon, mientras que Fusobacteria está más presente en pacientes con colon.

Figura 12. Distribución de la microbiota a nivel de filum en los cuatro grupos de SIC, teniendo en cuenta la presencia o no de colon



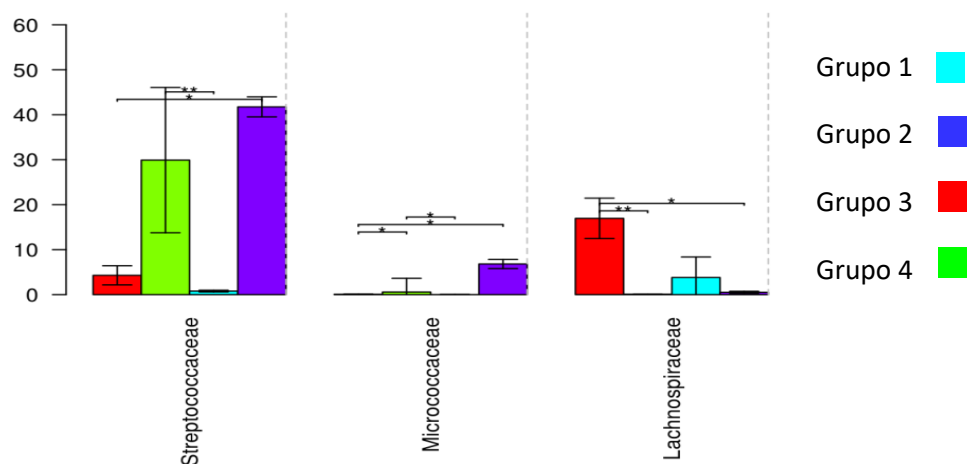
En la figura 13 podemos observar aquellas familias que suponen más del 0,1% de la abundancia relativa de la microbiota en los pacientes con SIC por grupos, además se incluyeron las familias que aparecían en los cuatro grupos.

Figura 13. Distribución de la microbiota a nivel de familia en los cuatro grupos



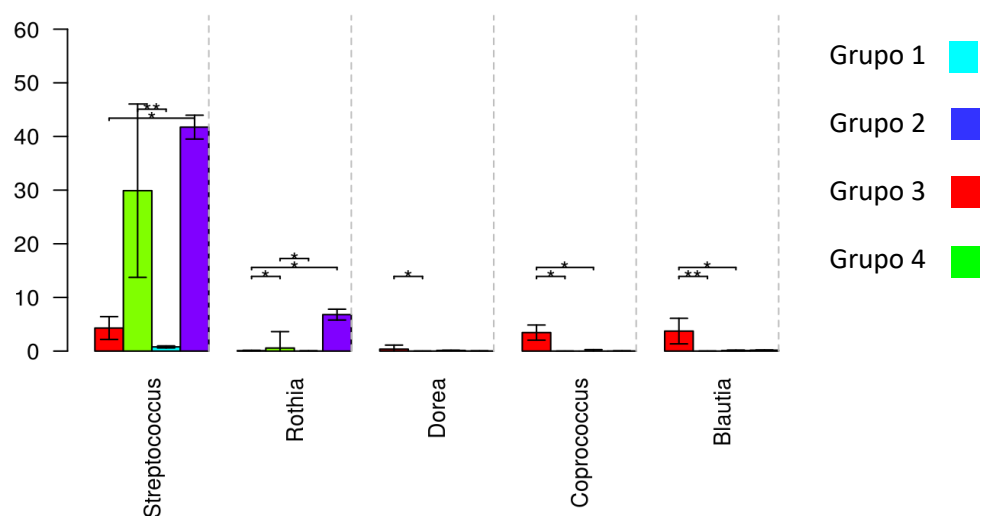
Las diferencias significativas encontradas a nivel de familia se observan en la figura 14, donde *Streptococcaceae* (Filum: Firmicutes) tiene una mayor presencia en pacientes sin colon (Grupos 2 y 4) y *Micrococcaceae* (Filum: Actinobacteria) en aquellos que además presentan FI (Grupo 2), mientras que la familia *Lachnospiraceae* (Filum: Firmicutes) destaca en pacientes con colon y sin FI (Grupo 3).

Figura 14. Diferencias significativas a nivel de familia



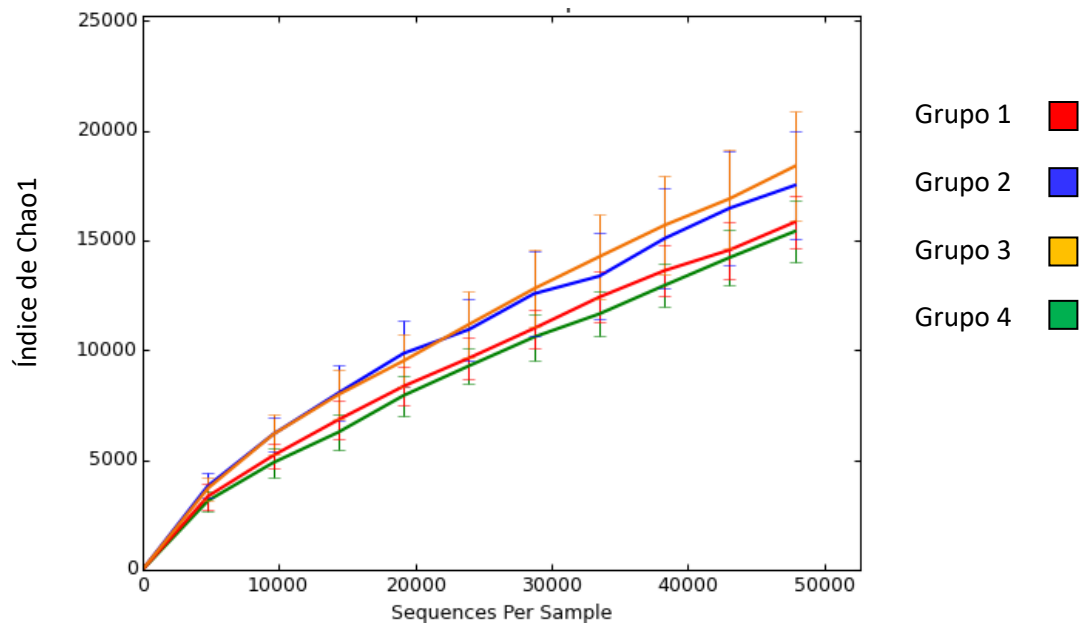
Las diferencias significativas encontradas a nivel de género se observan en la figura 15, donde *Streptococcus* (Filum: Firmicutes, familia: *Streptococcaceae*) y *Rothia* (Filum: Actinobacteria, familia: *Micrococcaceae*) tiene una mayor presencia en pacientes sin colon (Grupos 2 y 4); y *Dorea*, *Coprococcus* y *Blautia* (Filum: Firmicutes, familia: *Lachnospiraceae*) destacan en pacientes con colon y sin FI (Grupo 3).

Figura 15. Diferencias significativas a nivel de género



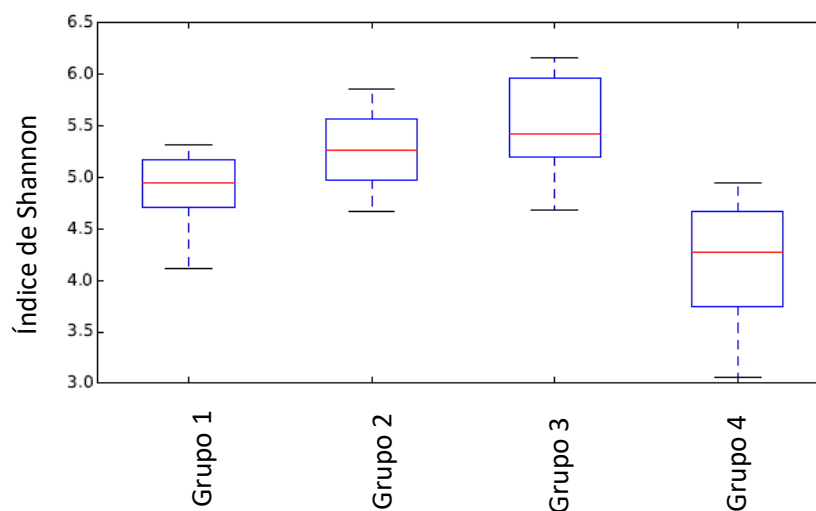
En el estudio de riqueza o número de especies entre los diferentes grupos se observan diferencias, aunque no significativas (figura 16) con el índice de Chao1. La mayor riqueza la encontramos en el Grupo 3 (SIC con colon) y la menor en el Grupo 4.

Figura 16. Diferencias de riqueza entre grupos.



En el estudio de la diversidad de especies entre los diferentes grupos con el índice Shannon (Figura 17), se observa que existen diferencias en la diversidad, con una mayor diversidad en el Grupo 3 (SIC con colon), aunque no significativa.

Figura 17. Diferencias de diversidad entre grupos.



La abundancia relativa (%) a nivel de filum entre pacientes que presentan FI y los que no (Grupo 1+2 Vs. Grupo 3+4), se observa en la figura 18. Las principales diferencias a este nivel se encuentran en la tabla 25, donde la presencia de Proteobacteria, es significativamente menor en los pacientes con FI. Además, se observaron diferencias en la riqueza o número de especies con el índice de Chao1 (Figura A) y la diversidad con el índice Shannon (Figura B), aunque estas no fueron significativas.

Figura 18. Distribución de la microbiota a nivel de Filum ante FI o no.

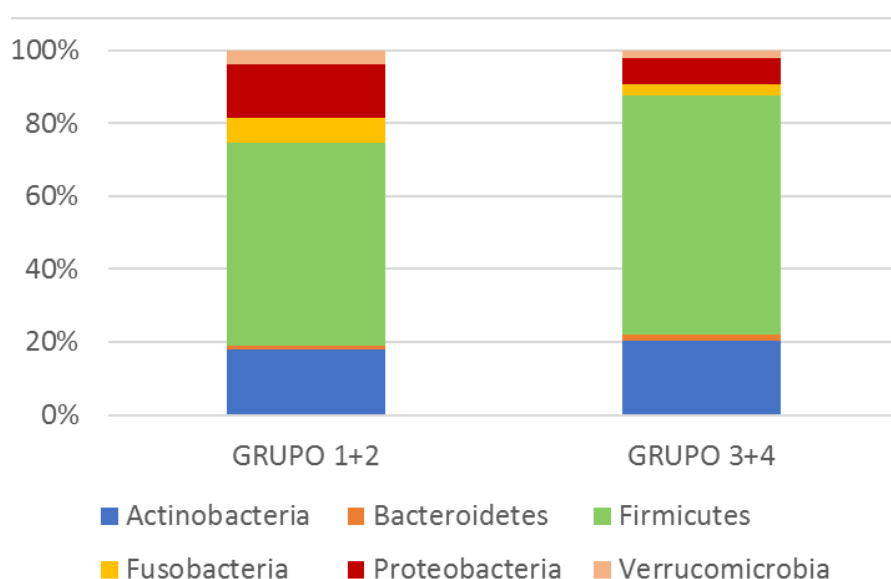
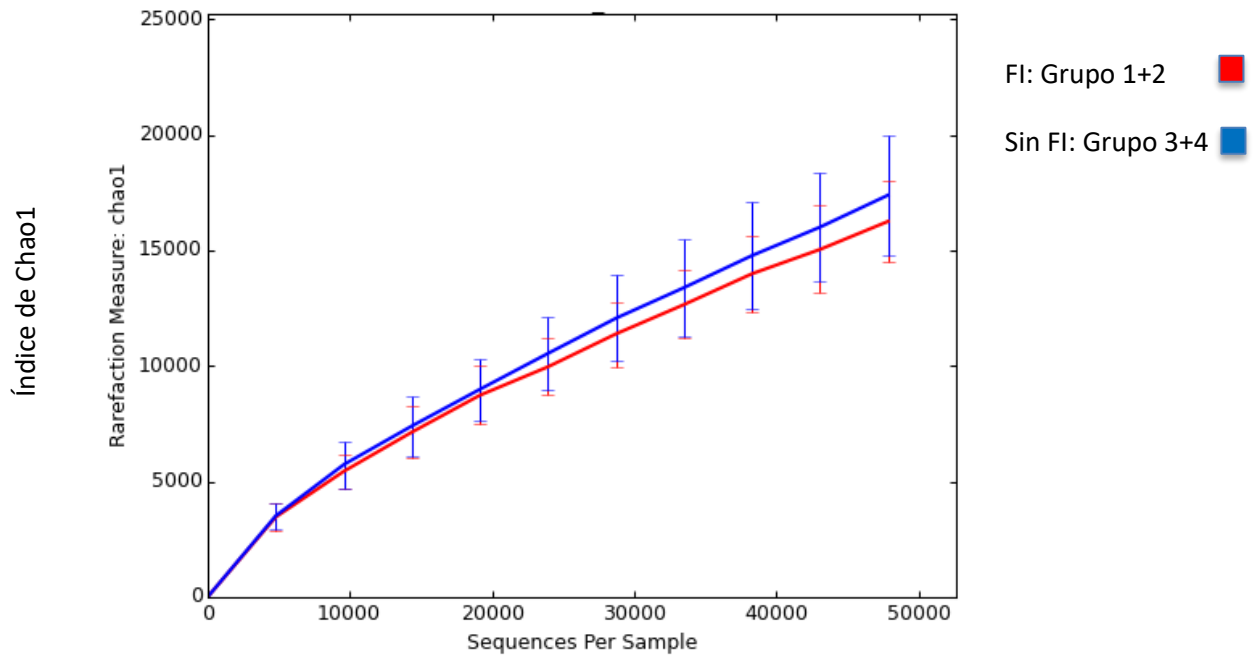


Tabla 25. Diferencias a nivel de filum en pacientes con y sin FI

Taxa	p	P Bonfe- roni	FDR	Grupo 1+2 Media	Grupo 3+4 Media
Fusobacteria	0,82	1	0,82	3,99	10,21
Verrucomicrobia	0,81	1	0,82	2,78	5,67
Actinobacteria	0,79	1	0,82	15,7	14,78
Bacteroidetes	0,73	1	0,82	1,97	1,36
Firmicutes	0,24	1	0,72	67,36	53,82
Proteobacteria	0,041	0,25	0,25	7,79	13,68

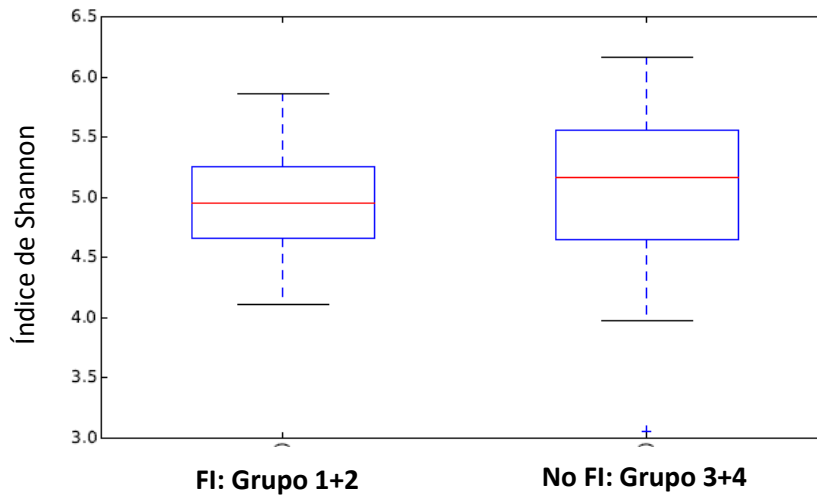
Como se observa en la figura 19 existe una mayor riqueza en los pacientes sin FI.

Figura 19. Diferencias de riqueza entre presentar o no FI.



A nivel de diversidad, no hay diferencias significativas entre presentar FI o no (Figura 20).

Figura 20. Diferencias de diversidad entre presentar o no FI.



La distribución de los principales filum de los pacientes con SIC en función de la presencia o no de colon en continuidad se observan en la figura 21. Las diferencias significativas entre la presencia o ausencia de colon de familia y género se expresan en la tabla 26 y se observan en la figura 22.

Figura 21. Distribución de la microbiota a nivel de Filum ante la presencia o no de colon.

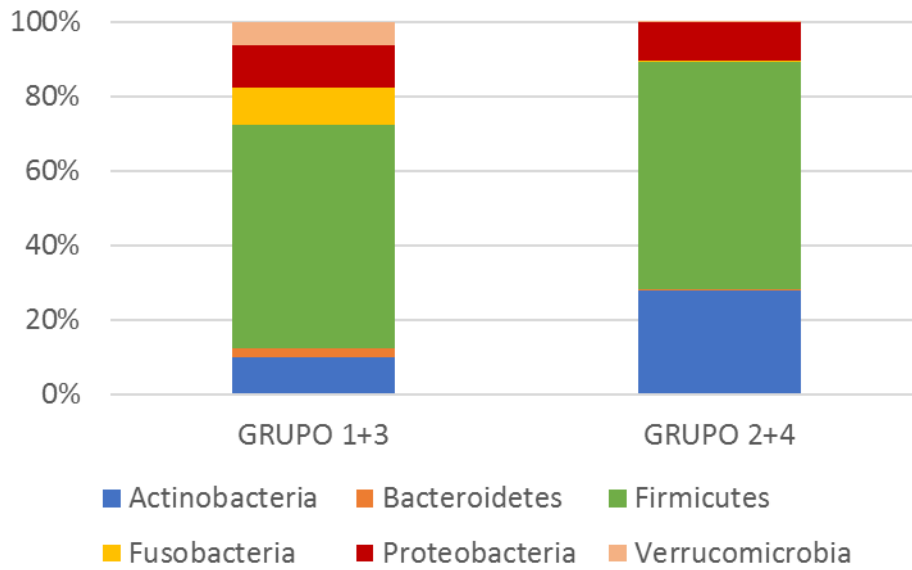
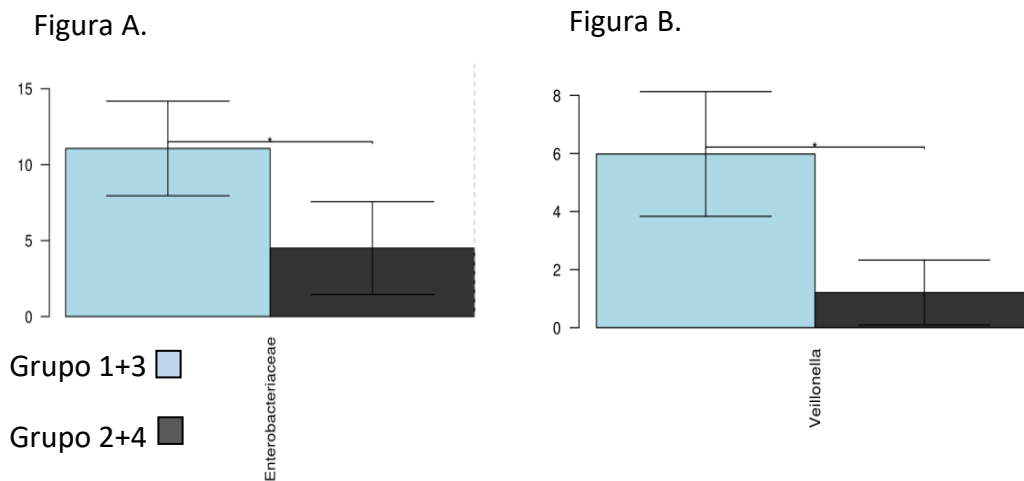


Figura 22. Diferencias a nivel de familia (A) y género (B) ante la presencia o no de colon.



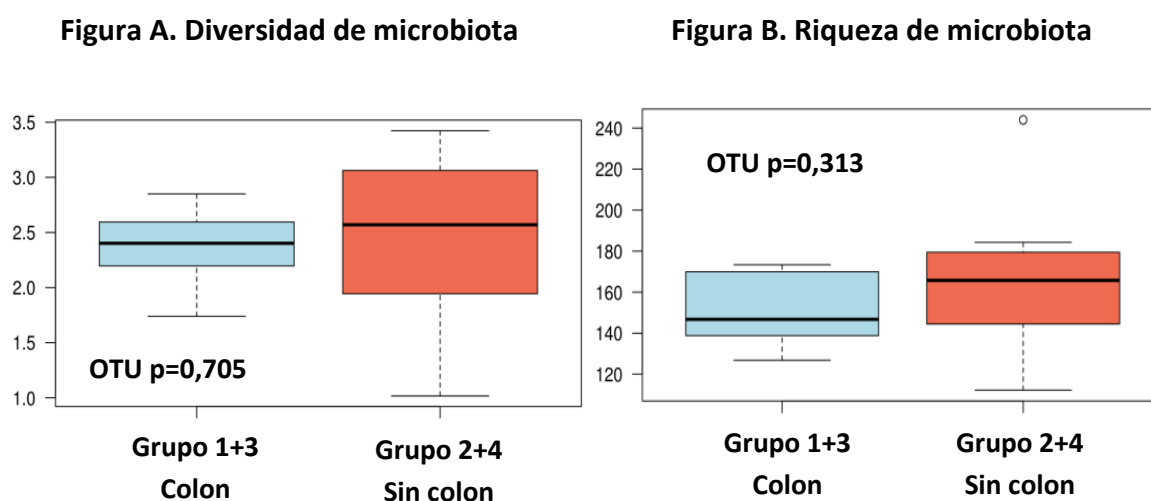
Hubo una mayor presencia de *Faecalibacterium* (Filum: Firmicutes, Familia: *Clostridia*, Especie: *Rumminococcus*) en los pacientes sin colon, mientras que fue significativamente mayor ($p < 0,05$) la presencia de *Veillonella* (Filum: Firmicutes, Familia: *Veillonellaceae*) y *Enterobacteriaceae* (Filum: Proteobacteria) en los pacientes con colon en continuidad.

Tabla 26. Diferencias a nivel de familia y género entre presencia o ausencia de colon.

Taxa	p	P Bonferroni	FDR	Grupo 1+3 media	Grupo 2+4 media
<i>Veillonella</i>	0,047	1	0,9	6,94	2,73
<i>Faecalibacterium</i>	0,097	1	0,9	0,0012	1,39
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,047	1	0,98	12,8	6,83
<i>Clostridiaceae</i>	0,098	1	0,98	1,39	0,37

No se encontraron diferencias en el estudio de diversidad (Figura 23- A) ni de riqueza (Figura 23 -B) ante la presencia o ausencia de colon.

Figura 23. Estudio de la diversidad y riqueza ante la presencia o no de colon.



Se estudiaron las diferencias a nivel de familia (tabla 27) y género (tabla 28) entre los grupos que tenían colon en continuidad y además presentaban o no FI. Encontrándose significativamente disminuidas las poblaciones de *Blautia* y *Coproccoccus* (ambos del Filum: Firmicutes, Familia: *Lachnospiraceae*), y aumentada de *Veillonella* en pacientes con FI.

Tabla 27. Diferencias a nivel de familia en pacientes con colon y en presencia o ausencia de FI

Taxa	p	P Bonferroni	FDR	Grupo 1 media	Grupo 3 media
<i>Lachnospiraceae</i>	0,081	1	0,97	8,93	18,56
<i>Streptococcaceae</i>	0,14	1	0,97	0,77	6,15
<i>Micrococcaceae</i>	0,15	1	0,97	0,072	0,14
<i>Clostridiaceae</i>	0,15	1	0,97	1,85	0,55

Tabla 28. Diferencias a nivel de género en pacientes con colon y en presencia o ausencia de FI

Taxa	p	P Bonferroni	FDR	Grupo 1 media	Grupo 3 media
<i>Blautia</i>	0,017	0,87	0,73	0,19	5,05
<i>Veillonella</i>	0,043	1	0,73	6,84	1,72
<i>Coprococcus</i>	0,043	1	0,73	0,28	3,62
<i>Faecalibacterium</i>	0,11	1	0,76	0,0017	2,08

Figura 24. Estudio ante la presencia o ausencia de FI en pacientes con colon.

Figura A. Diversidad

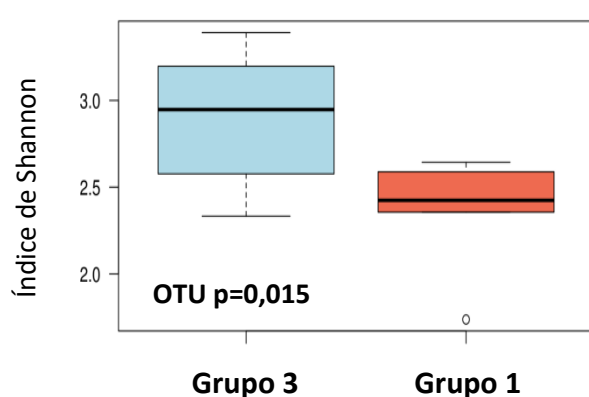
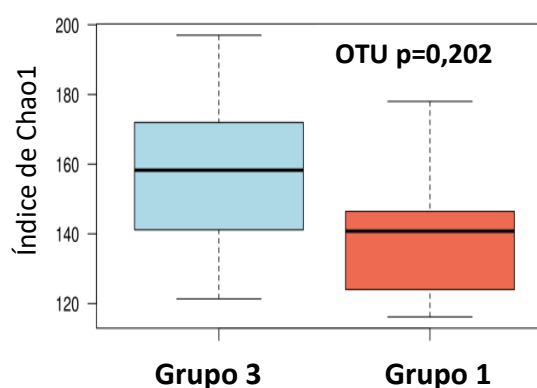


Figura B. Riqueza

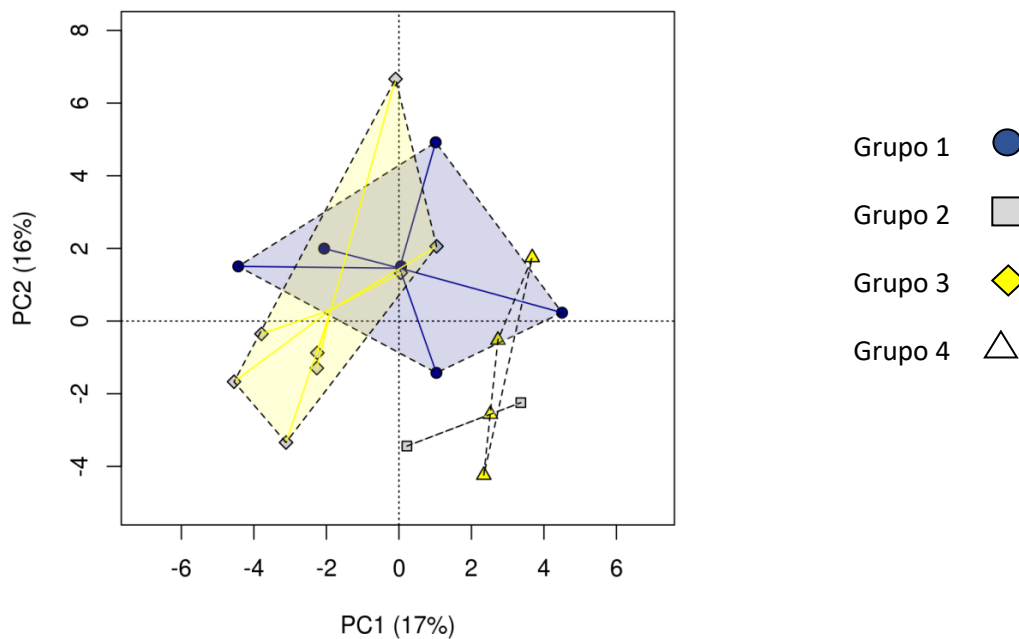


Se estudiaron las diferencias a nivel de familia y género entre los grupos que tenían colon en continuidad y presentaban (Grupo 1) o no FI (Grupo 3), encontrando diferencias

significativas en diversidad (Figura 24-A), pero no en riqueza o número de especies (Figura 24- B).

Se realizó el análisis multivariante de componentes principales (PCA) para estudiar la relevancia de los componentes/factores en la distribución de la microbiota, utilizando el índice Bray-Curtis (figura 25). En este análisis cada paciente queda representado por un punto, que tenderá al eje PC1 si la presencia o no de FI sobre la microbiota es lo más importante en ese paciente o bien se inclinará hacia el eje PC2 que explica la variación de la microbiota en función de presencia o no de colon.

Figura 25. Estudio multivariante PCA a nivel de OTUs.



6.5.1 Microbiota intestinal y dieta oral

Para conocer la influencia de la dieta oral sobre la composición de la microbiota en pacientes con SIC, se realizaron correlaciones entre las distintas variables dietéticas estudiadas y las microbiota a nivel de filum.

En la Figura 26 se puede observar como una ingesta insuficiente proteica se relaciona con una mayor presencia de SC4 ($p=0,045$), aunque esta bacteria solo estuvo presente en la microbiota intestinal de los pacientes del grupo 4; mientras que en la figura 27 observamos que incrementa significativamente la presencia de Bacteroidetes ($p=0,017$).

Figura 26. Relación entre la ingesta proteica y los niveles de SC4

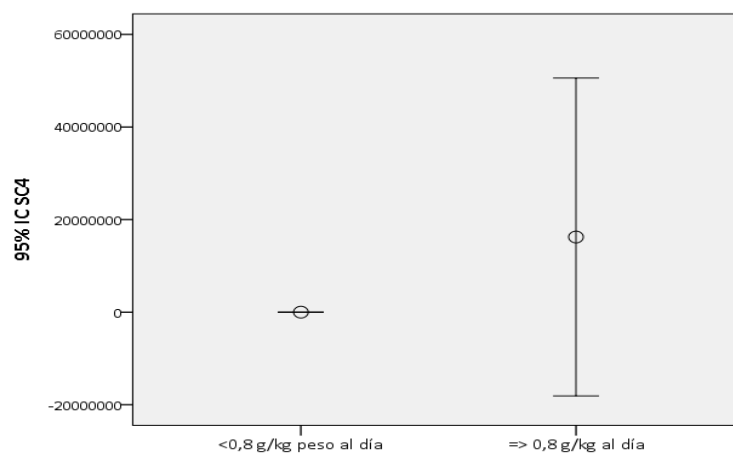
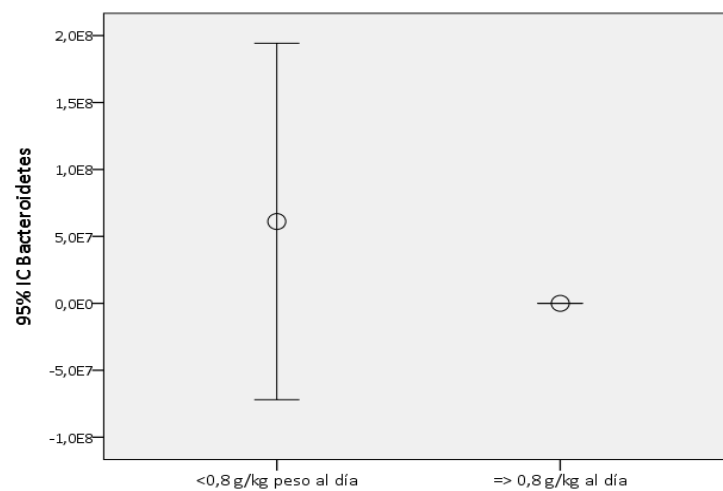
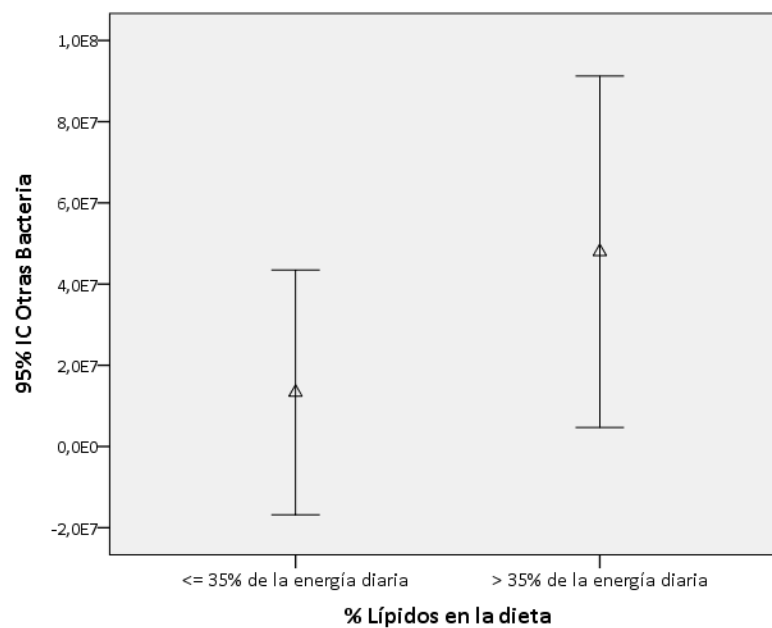


Figura 27. Relación entre la ingesta proteica y Bacteroidetes



Que el porcentaje de la ingesta energética fuese mayor del 35% en forma de grasas se correlacionó (figura 28) con la presencia de otro tipo de bacterias distintas a los filum estudiados ($p=0,037$). Estas bacterias, no filiadas, se presentaban en una proporción $<0,01\%$ dentro de la microbiota de cada individuo con SIC.

Figura 28. Relación entre la ingesta energética en forma de lípidos y los niveles de bacterias no estudiadas



Pero si diferenciamos por tipo de lípidos, encontramos que una ingesta excesiva de AGS ($>7\%$ de la energía diaria) se relaciona con una mayor presencia de Proteobacteria (Figura 29, $p=0,013$), mientras que una ingesta deficitaria en AGP se relaciona con baja presencia de *Synergistetes* (Figura 30, $p=0,027$). No hubo diferencias significativas de la abundancia relativa de *Synergistetes* entre los diferentes grupos con SIC. No se encontraron correlaciones entre la ingesta de AGM y la ingesta de colesterol con la microbiota.

Figura 29. Relación entre AGS y Proteobacteria

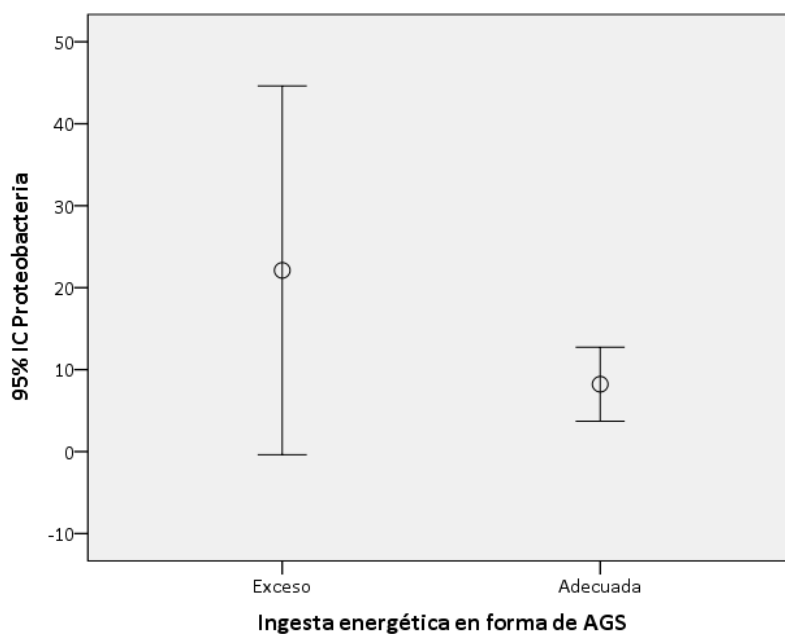
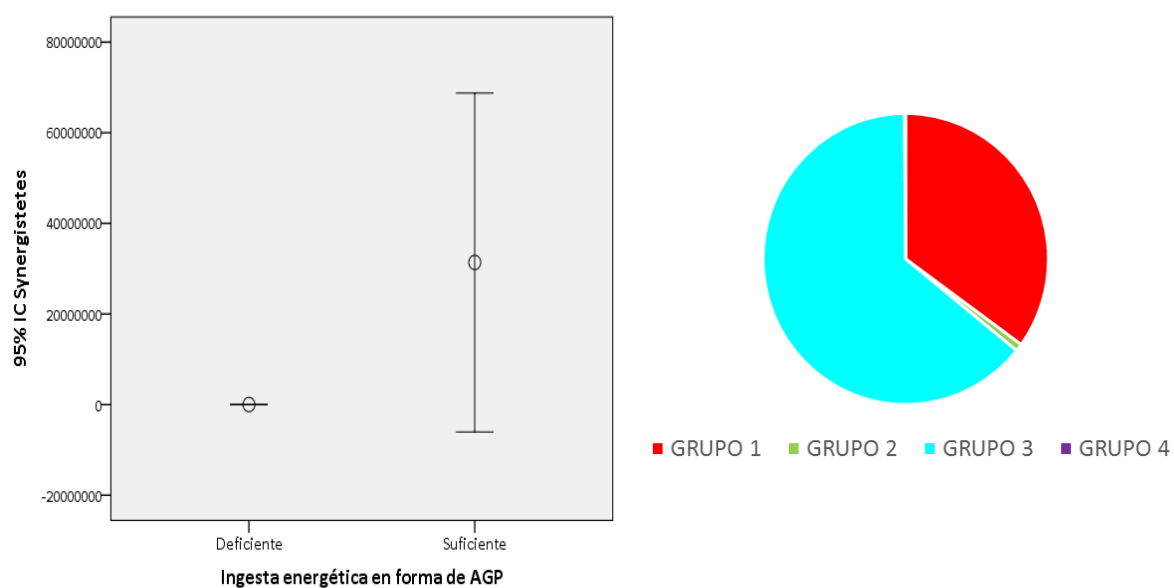


Figura 30. Relación entre AGP y *Synergistetes*, y su distribución en pacientes con SIC



La ingesta insuficiente de fibra se correlacionó con una menor presencia de Actinobacteria (figura 31, $p=0,03$), y un aumento de Proteobacteria (Figura 32, $p=0,011$).

Figura 31. Relación entre ingesta de fibra y Actinobacteria

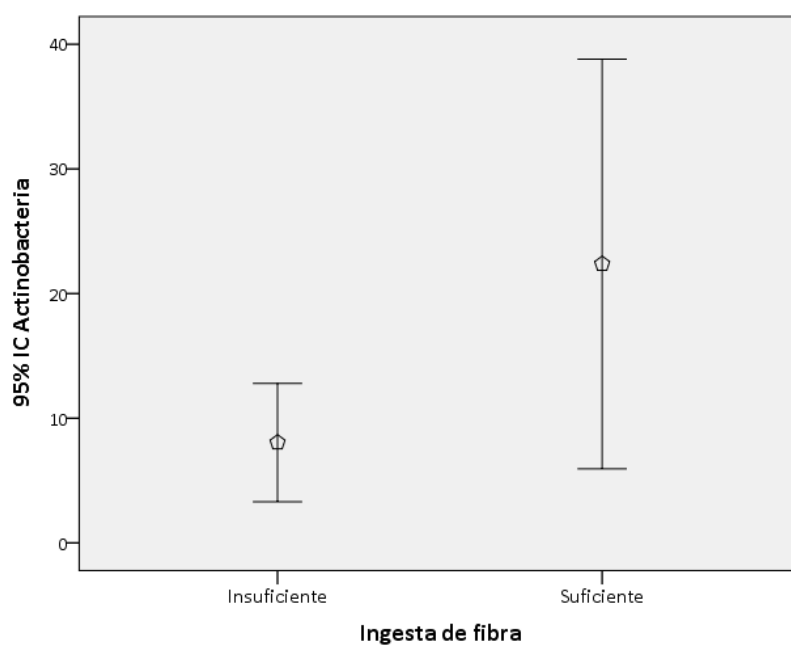
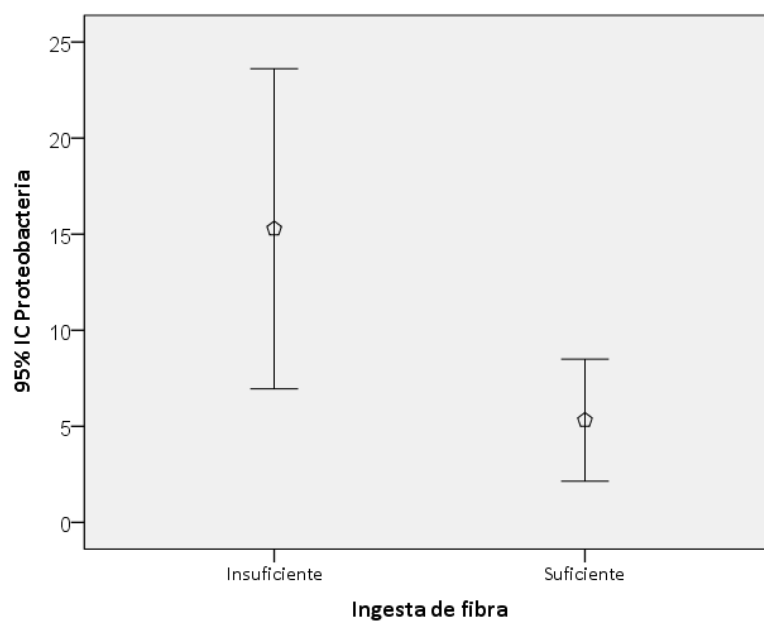


Figura 32. Relación entre la ingesta de fibra y Proteobacteria



6.5.2 Microbiota y estado nutricional

En el análisis comparativo de la microbiota a nivel de filum entre pacientes desnutridos y normonutridos según criterios de la ESPEN, no se encontraron diferencias significativas.

VII. DISCUSIÓN

El estudio demuestra que la microbiota de los pacientes con SIC difiere de la de los sujetos sanos. Además, los pacientes con SIC presentan diferencias en su microbiota dependiendo de la presencia o no de colon en continuidad, así como de desarrollar o no FI.

Respondiendo al objetivo: comparar la microbiota de pacientes sanos con SIC

Los resultados del estudio confirman que los pacientes con SIC tienen una microbiota diferente a los sujetos sanos. El grupo control presenta la mayor abundancia relativa en forma del filum Firmicutes, seguido de Actinobacteria y Proteobacteria. En el caso de los pacientes con SIC sin embargo, se aprecia un aumento de Actinobacteria, Proteobacteria y Fusobacteria; a su vez se refleja una disminución de Firmicutes y Bacteroides, que había sido descrita en estos pacientes previamente¹¹⁴, pero que en este estudio no fue significativa. El orden en la proporción de la diversidad a nivel de filum de los controles, sólo permanece en aquellos pacientes con SIC que presentan colon en continuidad. Además, los pacientes con SIC sin colon, se alejan de la distribución de abundancia de los sujetos normales principalmente por la ausencia o mínima presencia del filum Verrucomicrobia.

Por otro lado, los pacientes con FI tengan o no colon, se alejan de los sujetos sanos por una mayor abundancia de los filum Fusobacteria y Bacteroidetes. Elevaciones del filum Fusobacteria se asociaron a mayor riesgo de apendicitis aguda en niños¹³⁶ y presencia de brote en la enfermedad de Crohn^{137, 138}.

Se conoce que en el colon los géneros más abundantes son Firmicutes y Bacteroidetes¹²¹, pero en los pacientes con SIC y colon que podrían parecer por configuración anatómica intestinal los más parecidos a sujetos sanos, las diferencias a este nivel son visibles, pues el filum Bacteroidetes se encuentra en una abundancia relativa menor que Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia. Aumentos del filum Verrucomicrobia se han descrito en pacientes que han sido sometidos a tratamientos con antibióticos de amplio espectro, sin que su uso derivase en manifestaciones gastrointestinales significativas¹³⁹; y su disminución se ha descrito en niños que desarrollaron enterocolitis¹⁴⁰.

Dentro de los otros factores que podrían explicar estas diferencias se encuentran las diferencias en la ingesta dietética, donde destaca un mayor consumo de AGM, AGP y fibra en el grupo control que en los pacientes con SIC. La ingesta de fibra procedente de legumbres, frutas y verduras se ha asociado en personas sanas a una mayor abundancia de Actinobacteria¹⁴¹, puesto que el consumo de fibra del grupo control era significativamente más elevado que en los pacientes con SIC, la mayor presencia de este género en este grupo no es extraño. Además, a pesar de que en nuestra muestra no hemos podido relacionar la edad con la composición de la microbiota, sí que existe una diferencia de edad entre ambos grupos que puede que haya contribuido a estos resultados, ya que se ha demostrado que en las personas mayores se producen aumentos de Proteobacteria, sobre todo en base al género *Escherichia*¹⁰².

Respondiendo al objetivo principal: estudiar la microbiota de los pacientes con SIC

Los resultados de este estudio demuestran que las disbiosis encontradas en pacientes con SIC serán diferentes dependiendo de la adaptación que la microbiota haya tenido o

podido hacer ante la resección masiva del ID, la presencia o no de colon, así como de la capacidad de adaptación para no desarrollar FI.

Como parecía lógico suponer, los resultados confirman que existe una tendencia a una mayor diversidad y riqueza de la microbiota ante la presencia de colon, pero es destacado observar como el segundo grupo con mayor riqueza y diversidad sea el representado por los pacientes sin colon y con FI, mientras que la menor variedad de especies distintas se encuentra en el grupo que a pesar de no tener colon, tampoco presenta FI. Estos cambios se traducen a nivel de familia en un aumento de la *Streptococcaceae* y *Micrococcaceae* en pacientes sin colon, especialmente en aquellos sin FI; así como un aumento de *Lachnospiraceae* en pacientes con colon, especialmente en aquellos con FI. Elevaciones de la familia *Streptococcaceae* se han observado en la microbiota intestinal de pacientes con afectaciones hepáticas cuando desarrollan encefalopatía hepática¹⁴², así como en la insuficiencia hepática aguda en pacientes con hepatopatía crónica¹⁴³. Así mismo, en el momento agudo de estos mismos pacientes se han descrito disminuciones de la familia *Lachnospiraceae*^{142, 143}, esto sucede también en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus que desarrollan cirrosis¹⁴⁴. Por lo que se podría deducir que la elevación de esta familia actúa de manera protectora ante el desarrollo de hepatopatía, complicación relativamente frecuente en pacientes con FI y usuarios de tratamiento con NP. Por otro lado, aumentos en la presencia de *Micrococcaceae*, familia muy presente en la microbiota gástrica, se ha asociado a tratamientos con IBP¹⁴⁵, aunque en nuestro estudio no hayamos podido encontrar esta relación ya que solo el 15% presentaba este tratamiento.

A nivel de género los principales cambios se presentaban con elevación de *Rothia* en pacientes sin colon, especialmente en aquellos que no presentaban FI; y aumentos de

Dorea, *Coprococcus* y *Blautia* en pacientes con colon y FI. El género *Rothia*, perteneciente a la familia *Micrococcaceae*, es una especie bacteriana típica de la microbiota oral, que participa en la digestión con su actividad enzimática a nivel proteolítico¹⁴⁶, y que en el intestino se puede presentar en mayor o menor medida; se ha demostrado que la toma de IBP puede aumentar su contenido en el intestino¹⁴⁷. Aumentos de la presencia de *Dorea* y *Coprococcus* se han relacionado con una mayor capacidad de resistencia a infecciones por *Campylobacter jejuni*¹⁴⁸, por lo que la presencia elevada en pacientes con FI podría tener un efecto protector a nivel inmunitario. Además, disminuciones del género *Dorea* han sido relacionadas con mayor presencia de diarrea en pacientes con trasplante renal¹⁴⁹. Estas dos especies mediante la producción de AGCC, actúan disminuyendo el pH del colon, inhibiendo el crecimiento de especies patógenas y estimulando la absorción de agua y Na¹⁵⁷. En los pacientes con SIC que presentan FI, pero conservan el colon en continuidad, su elevación podría estar relacionada con la capacidad adaptativa que desarrollan los pacientes con anastomosis yeyunocólicas a la hora de presentar vaciados gástrico y tiempos de tránsito de comida sólida normales. Por otro lado, se han descrito disminuciones del género *Blautia* en pacientes con cirrosis hepática; esta especie bacteriana cumple funciones de deshidroxilación a nivel de los ácidos biliares primarios y se ha visto que, en la cirrosis, especialmente en su estadio más avanzado, disminuye la conversión de estos ácidos biliares primarios a secundarios, lo que está relacionado con la abundancia de taxones de gérmenes en el intestino¹⁵⁰. La elevación de esta especie en los pacientes con SIC que presentan FI actuaría como parte de la adaptación para realizar una adecuada desconjugación de los ácidos biliares.

Los resultados del análisis multivariante en el que estudiamos que componente es más importante a la hora de definir la microbiota de los pacientes con SIC, desvelan que tanto

la presencia de FI como la de colon son relevantes a la hora de explicar la diferencias que encontramos dentro de estos pacientes. De manera que aquellos que presentan FI y presencia de colon quedan distribuidos centralmente entre ambos componentes, mientras que en los pacientes sin colon es obviamente el componente de FI lo que determina la microbiota. Ambos componentes parecen igualmente importantes en aquellos pacientes con colon y sin FI.

Respondiendo al objetivo: la presencia de colon puede influir en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con SIC

Los resultados del estudio confirman que la presencia o no de colon en continuidad incide en la microbiota de los pacientes con SIC. Comenzando por la distribución a nivel de filum, el orden dentro de la diversidad relativa de los pacientes con SIC y colon es Firmicutes, seguido de Proteobacteria, después Actinobacteria y Fusobacteria con distribución muy similar, seguidos de Verrucomicrobia, y por último Bacteroidetes, mientras que en pacientes con SIC y sin colon este orden se modifica a partir del segundo filum, que en este caso es Actinobacteria; además, el filum Verrucomicrobia está prácticamente ausente en los pacientes sin colon. Se han descrito elevaciones de Verrucomicrobia ante el consumo de una dieta rica en almidón resistente en ratones¹⁵², puesto que todos los pacientes consumían en mayor o menor medida este tipo de componente dietético parece que la práctica ausencia de este filum en los pacientes se debe a la ausencia de colon.

Además, los pacientes con colon duplican la presencia de la familia *Enterobacteriaceae* y el género *Veillonella*, respecto a aquellos que no tiene colon. La presencia elevada de la familia *Enterobacteriaceae* se había apreciado en estudios previos de pacientes con

SIC mediante técnicas distintas al 16S ARN¹⁵³, además elevaciones en esta familia se han relacionado con la patogénesis de colecistitis aguda¹⁵⁴, lo que no es de extrañar ya que a esta familia del filum Proteobacterias pertenecen géneros como *Escherichia*, *Klebsiella* o *Salmonella*. Sin embargo, estos géneros no fueron los mayoritarios en la muestra y tampoco hubo diferencias significativas entre pacientes con y sin colon. El género *Veillonella* se ha descrito como una de las especies microbianas del ID con más propiedades inmunomoduladoras, en estudios in vitro la cepa de *V. parvula* mostró una fuerte capacidad para inducir IL-6, pero su acción inmunomoduladora era distinta si se estudiaba de manera aislada o en combinación, donde junto con algunas de cepas de *estreptococos* aumentaban la respuesta de citoquinas IL-8, IL-6, IL-10 y TNF- α en células dendríticas que diferían de los resultados obtenidos con las cepas individuales¹⁵⁵. La ausencia de colon en pacientes con SIC parece disminuir drásticamente este género bacteriano.

Comúnmente se ha descrito que la diversidad de las poblaciones microbianas a lo largo del tracto gastrointestinal difería de un tramo a otro del mismo, gradualmente en aumento en diversidad y concentración según se avanza por el tubo digestivo hasta el colon donde se estima que habitan en torno al 70% de todas las bacterias del cuerpo humano¹²¹. Sin embargo, este estudio no ha podido encontrar diferencias significativas en la variedad de especies, así como tampoco en la cantidad total de genes microbianos no redundantes presentes entre los pacientes con SIC, teniendo en cuenta solamente la presencia o no de colon en continuidad.

Respondiendo al objetivo: la presencia de FI puede influir en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes con SIC

Los resultados del estudio confirman que la presencia o ausencia de FI puede dar lugar a modificaciones en la microbiota de los pacientes con SIC. En la distribución de la microbiota de los pacientes con FI se produce un aumento del filum Proteobacteria. Elevaciones de este filum se han correlacionado en individuos sanos con disminuciones de Firmicutes y *Bifidobacterias*, pero además parece que la expansión de este filum dentro de la comunidad microbiana es un posible signo de disbiosis asociada a riesgo de enfermedad¹⁵⁶. Además, se mostró una tendencia a una menor riqueza y diversidad de la microbiota en pacientes que presentan FI. Sin embargo, fue el estudio de la presencia de este FI en pacientes con colon lo que desveló que estos pacientes si presentaban una disminución significativa a nivel de la diversidad bacteriana. Esto se traducía en una disminución de los géneros *Blautia* y *Coprococcus*, ambos pertenecientes a la familia *Lachnospiraceae* de la clase *Clostridia* del filum Firmicutes. Disminuciones de *Blautia*¹⁰², *Coprococcus*¹⁵⁶, así como de otros géneros de la clase *Clostridia*¹⁵⁷ se habían demostrado en individuos de edad avanzada. También se han descrito disminuciones de *Lachnospiraceae* en pacientes con Lupus eritematoso¹⁰⁶. Por otro lado, aumentos de *Veillonella*, bacteria productora de ácido láctico, se han descrito en pacientes con enfermedad de Crohn recurrente¹⁵⁸.

Respondiendo al objetivo: relación entre la dieta y la microbiota en pacientes con SIC

En el estudio se ha observado que el 65% de los pacientes con SIC no cubría los requerimientos proteicos mediante la ingesta. Esta ingesta deficitaria se ha correlacionado con un aumento de *Bacteroidetes*. Este género participa en el metabolismo de los hidratos

de carbono mediante la expresión de enzimas como glucosiltransferasa, glucosilhidrolasa o liasas¹⁵⁹; por lo que su elevación puede ser un mecanismo de adaptación para un mejor aprovechamiento de los sustratos hidrocarbonados por parte de estos pacientes. Un consumo en exceso de AGS se ha relacionado con un aumento del filum Proteobacteria, la elevación de este filum en pacientes con SIC es mayor en aquellos que presentan FI. Sin embargo, la ingesta de AGS en estos pacientes era significativamente menor que la de los pacientes con SIC sin FI. Puesto que no existen diferencias significativas en la edad, y el factor dietético parece explicar que un consumo de AGS dentro de las recomendaciones mantiene estable la abundancia relativa de este filum, la presencia de FI parece ser el factor principal para explicar el aumento que se produce en estos pacientes.

Por otro lado, parece que un consumo deficiente de AGP podría disminuir la presencia del filum Synergistetes. Los miembros de este filum se encuentran repartidos por distintos ecosistemas dentro de los mamíferos desde la piel, vagina, boca hasta el intestino¹⁶⁰. Además, este filum se ha caracterizado por presentar actividad bacteriocida¹⁶¹, por ello su disminución a causa de una ingesta inadecuada de AGP en los pacientes con SIC, especialmente aquellos que presentan colon, podría disminuir la eficacia del sistema inmunitario intestinal.

La fibra es uno de los componentes de la dieta más estudiado como modulador de la microbiota intestinal^{117, 120, 141}. Este estudio ha podido relacionar lo necesaria que es una ingesta de fibra suficiente para mantener los niveles del filum Actinobacteria. El tipo de fibra que se ha descrito como más eficaz a la hora de aumentar este filum es la procedente de las legumbres¹⁴¹. Por otro lado, se ha podido observar que una ingesta insuficiente de este componente dietético puede aumentar la abundancia relativa del género

Proteobacteria, que está relacionado con estados de enfermedad y vejez. En estudios animales, la ingesta proteica es uno de los factores que pueden incrementar este género, pero no todas las proteínas de origen dietético tienen el mismo efecto; parece que la procedente de fuentes como la soja y ternera aumentan este género, mientras que la proteína de pollo y pescado no induce este incremento¹⁶².

Respondiendo al objetivo: el estado nutricional de los pacientes con SIC y su influencia sobre la microbiota

La presencia de desnutrición en la muestra del estudio fue baja, aunque existe una importante cifra de mujeres que pese a encontrarse en rangos normales de IMC, presentan niveles de MLG por debajo de la normalidad de 15 kg/m². Los niveles descendidos de MLG no se relacionaron con la presencia de FI o una dieta y soporte nutricional calórica y proteicamente insuficiente. Sin embargo, la presencia de colon en continuidad parece relacionarse con un menor porcentaje de MLG y MO. La muestra de pacientes con SIC presenta, en general, IMC más elevado y kg de MLG menores que lo descrito en otras series de estos pacientes mediante técnica DEXA, probablemente en relación a la edad y al fenotipo¹⁶³.

Los resultados del estudio no han relacionado la presencia de malnutrición, según criterios ESPEN, con cambios en la microbiota intestinal, posiblemente porque la prevalencia en la muestra es baja para contestar a esa pregunta, y no porque ante un estado de malnutrición no se produzcan disbiosis. Existen estudios que han relacionado cambios en la composición corporal asociados a modificaciones de la microbiota intestinal, sobre todo en la pérdida de MG en obesidad, que conlleva un aumento significativo de abundancia bacteriana total, así como una disminución de la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, ante la realización de un tratamiento dietético para la pérdida de peso^{141, 164}. Las

principales modificaciones de la microbiota ante la presencia de malnutrición todavía no han sido caracterizadas.

Por otro lado, en nuestra muestra encontramos niveles sanguíneos descendidos de micronutrientes como el Cu, el Mg, el Zn o la vitamina D, aunque solo aquellos que no tenían soporte de NP presentaron deficiencias. Estas deficiencias son frecuentes en pacientes con SIC y están descritas ampliamente en la literatura^{11, 14, 50}. Además, pese a que no todos los pacientes pudieron realizar la recogida y análisis de orina, en este medio también se comprueban niveles bajos de Mg, Ca, P, K y ácido úrico; también se encontraron niveles elevados de ácido oxálico en pacientes sin colon. El oxalato puede sintetizarse en el intestino como resultado de la fermentación de carbohidratos, y son múltiples las especies que intervienen en esta síntesis como *Oxalobacter formigenes*¹⁵⁹, pero esta no fue especialmente analizada para este estudio, por lo que no podemos asociar esta elevación a una disbiosis de la microbiota.

Los niveles de aa en sangre estuvieron en la mayoría de los pacientes con SIC en rangos normales, sin diferencias entre grupos, pese a que la ingesta proteica fue insuficiente, incluso en más de un tercio de los pacientes sin FI. Solo un paciente presentó niveles bajos de dos aa no esenciales (Pro y Gly). Normalmente aportes de 0,8 g/ kg de peso al día permiten cubrir las necesidades de aa esenciales y no esenciales del organismo⁵¹, aunque en el estudio solo hemos podido corroborar que ingestas más elevadas de proteína dan lugar a una mayor presencia de Tyr y Suc. Además, pese a que prácticamente la mitad de la muestra tuvo niveles de Cit < 25,5 µmol/L, no todos ellos pertenecían al grupo de FI clínico; tampoco se asoció estos niveles descendidos con una menor longitud del ID, como si lo han hecho otros estudios^{22, 54, 55}.

Este es el primer estudio que muestra que los niveles de acilcarnitinas en los pacientes con SIC, incluso en aquellos que presentan aportes de lípidos por vía parenteral, permanecen estables y dentro de los rangos de normalidad. La correlación negativa entre el aporte de lípidos de la parenteral y niveles menores de hexanoilcarnitina no tuvo repercusiones en el resto de la cadena de OAG.

Las principales limitaciones del estudio se encuentran en el tamaño muestral, pues al intentar observar diferencias entre los distintos brazos, el número pequeño de individuos en alguno de ellos, posiblemente ha impedido encontrar más diferencias significativas a las descritas. Además, se ha de tener en cuenta que el grupo control ha sido seleccionado para el presente estudio de una base de datos de sujetos sanos de un estudio previo, pero no han sido individuos específicamente escogidos como controles por presentar las mismas características demográficas que los casos. Por ello, al ser la edad de los controles significativamente menor que el de los casos, es posible que algunas de las diferencias observadas estén influenciadas por este hecho.

Sin embargo, este estudio ha usado una metodología que se considera gold-estándar en la actualidad para el estudio de la microbiota, que precisa de menor número de pacientes que otro tipo de técnicas para observar diferencias y poder llegar a conclusiones. Además, es el primer estudio de su tipo, al tomar en consideración tanto la presencia o ausencia de colon, como de FI; así como uno de los principales factores modificables de la microbiota, la dieta; y el estado nutricional. Por lo que puede considerarse que las disbiosis encontradas podrían reproducirse en futuros estudios sobre el tema que utilicen las mismas técnicas.

VIII. CONCLUSIONES

- Los pacientes con síndrome de intestino corto presentan una microbiota diferente a la de los sujetos sanos, con una mayor abundancia relativa de los filum Verrucomicrobia y Fusobacteria, y un descenso de Bacteroidetes.
- Los pacientes con SIC presentan diferencias en su microbiota intestinal dependiendo de la presencia o no de colon remanente, puesto que la ausencia de colon da lugar a una presencia mínima o nula del filum Verrucomicrobia, y un descenso de la familia *Enterobacteriaceae* y del género *Veillonella*. Además, se produce un aumento de las familias *Streptococcaceae* y *Micrococcaceae*, especialmente en el género *Rothia* cuando estos pacientes no presentan FI. La presencia de colon permite tener una microbiota más parecida a la de los sujetos sanos.
- La presencia de FI en los pacientes con SIC da lugar a un aumento del filum Proteobacteria, así como una disminución de la familia *Lachnospiraceae*, en especial de los géneros *Blautia* y *Coproccoccus*. Además, la presencia de FI da lugar a una disminución de la diversidad bacteriana incluso en los pacientes con colon. Mientras que la ausencia de colon en estos pacientes da lugar a disminuciones de los géneros *Dorea*, *Coproccoccus* y *Blautia*.
- La ingesta deficitaria de proteínas podría dar lugar a aumento del filum Bacteroidetes, como medida compensatoria de obtención de energía. Una ingesta adecuada de AGP parece contribuir al mantenimiento de la presencia del filum Synergistetes, mientras que una ingesta insuficiente de fibra en pacientes con SIC pueden contribuir a disminuciones del filum Actinobacteria.

- El estado nutricional de los pacientes con SIC puede ser adecuado, aunque la presencia de deficiencias de ciertos micronutrientes como el Cu, Mg y el Zn sea relativamente frecuente, sobre todo en pacientes sin soportes nutricionales intravenosos. Además, estos pacientes pueden presentar descensos importantes de MLG, incluso con IMC en rango de normalidad, especialmente en aquellos que conservan el colon en continuidad. No podemos descartar que estados de desnutrición puedan dar lugar a modificaciones sobre la microbiota en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman EP, Bennett DA. Massive intestinal resection. *Am J Surg.* 1943; 59:429-438.
2. Haymond HE. Massive resection of the small intestine: an analysis of 257 cases. *Surg Gynecol Obstet.* 1935; 51:693-705.
3. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J. AGA Technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1111-1134
4. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 6-10.
5. Jeppesen P. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38:8S-13S.
6. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos Enfermedades listadas por orden de prevalencia o incidencia decreciente o por número de casos publicados. http://www.orpha.net/orpha-com/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf Informes periódicos de ORPHANET serie de enfermedades raras. 2016; 2: último acceso, diciembre 2016.
7. Pironi L, Hebuterne X, Van Gossum A et al. Candidates for intestinal transplantation: a multicenter survey in Europe. *Am J Gastroenterol.* 2006;101: 1633e43
8. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56:118-26.
9. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. *Gastroenterol.* 2006; 130: S5-15.
10. Kong W, Wang J, Ni X et al. Transition of Decade in Short Bowel Syndrome in China: Yesterday, Today, and Tomorrow. *Transplant Proc.* 2015; 47:1983-7.
11. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38:14S-22S.
12. Koch KL, Bitar KN, Fortunato JE. Tissue engineering for neuromuscular disorders of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol.* 2012;18: 6918-25.
13. Debongnie JC, Phillips SF. Capacity of the human colon to absorb fluid. *Gastroenterology* 1978;74: 698-703.
14. Matarese LE. Nutrition and fluid optimization for patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37:161-70.
15. Nightingale JM, Kamm MA, van der Sijp JR et al. Disturbed gastric emptying in the short bowel syndrome. Evidence for a 'colonic brake'. *Gut.* 1993; 34:1171-6.
16. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, Mortensen PB. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut.* 2000; 47:370-6.

17. Seidl H, Gundling F, Pfeiffer A, Pehl C, Schepp W, Schmidt T. Comparison of small-bowel motility of the human jejunum and ileum. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24: e373-80.
18. Pironi L, Arends J, Baxter J et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2015;34:171-80.
19. Tappenden KA. Intestinal adaptation following resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38:23S-31S.
20. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut*. 2006; 55: iv1-12.
21. Green PH, Glickman RM, Riley JW, Quinet E. Human apolipoprotein A-IV. Intestinal origin and distribution in plasma. *J Clin Invest*. 1980; 65: 911–9.
22. López-Tejero MD, Virgili N, Targarona J, et al. Apo AIV and Citrulline Plasma Concentrations in Short Bowel Syndrome Patients: The Influence of Short Bowel Anatomy. *PLoS One*. 2016; 30, 11: e0163762.
23. Castillo L, Sanchez M, Vogt J, et al. Plasma arginine, citrulline, and ornithine kinetics in adults, with observations on nitric oxide synthesis. *Am J Physiol*. 1995; 268: E360–7.
24. van de Poll MC, Ligthart-Melis GC, Boelens PG, Deutz NE, van Leeuwen PA, Dejong CH. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. *J Physiol*. 2007; 581:9.
25. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*. 2000; 119: 1496–505.
26. Mitchell JE, Breuer RI, Zuckerman L, Berlin J, Schilli R, Dunn JK. The colon influences ileal resection diarrhea. *Dig Dis Sci*. 1980;25 :33-41.
27. Hoverstad T. Studies of short-chain fatty acid absorption in man. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:257-60.
28. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 222-31.
29. Atia A, Girard-Pipau F, Hébuterne X et al. Macronutrient absorption characteristics in humans with short bowel syndrome and jejunoileal anastomosis: starch is the most important carbohydrate substrate, although pectin supplementation may modestly enhance short chain fatty acid production and fluid absorption. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35: 229-40.
30. Fich A, Steadman CJ, Phillips SF, et al. Ileocolonic transit does not change after right hemicolectomy. *Gastroenterology* 1992; 103:794-9.
31. Quigley EM. Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30:141-6.
32. Crenn P, Morin MC, Joly F, Penven S, Thuillier F, Messing B. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut* 2004; 53: 1279-1286.

33. Amiot A, Joly F, Lefevre JH et al. Long-term outcome after extensive intestinal resection for chronic radiation enteritis. *Dig Liver Dis.* 2013; 45:110-4.
34. Joly F, Mayeur C, Bruneau A et al. Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie.* 2010; 92: 753-61.
35. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2013; 32:368e74.
36. Rhoda KM, Parekh NR, Lennon E, et al. The multidisciplinary approach to the care of patients with intestinal failure at a tertiary care facility. *Nutr Clin Pract* 2010; 25: 183e91.
37. Pironi L, Joly F, Forbes A, et al. Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Working Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut* 2011; 60:17e25.
38. Nightingale JM, Lennard-Jones JE, Gertner DJ, Wood SR, Bartram CI. Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. *Gut.* 1992; 33: 1493-7.
39. Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. *World J Gastroenterol.* 2001; 7: 741–751.
40. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 282–289.
41. Wall EA. An overview of short bowel syndrome management: adherence, adaptation, and practical recommendations. *J Acad Nutr Diet.* 2013; 113:1200-8.
42. Jeppesen PB, Mortensen PB. Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption. *Gut* 2000; 46:701–6.
43. Cosnes J, Lamy P, Beaugier L, Le Quintrec M, Gendre JP, Le Quintrec Y. Adaptive hyperphagia in patients with postsurgical malabsorption. *Gastroenterology.* 1990; 99:1814-9.
44. Thibault R, Pichard C. The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. *Ann Nutr Metab.* 2012; 60:6-16.
45. Byrne TA, Persinger RL, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A new treatment for patients with short-bowel syndrome. Growth hormone, glutamine, and a modified diet. *Ann Surg* 1995; 222:243– 254.
46. Jeppesen PB, Mortensen PB. Enhancing bowel adaptation in short bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4:338–347.
47. Byrne TA, Cox S, Karimbakas M, Veglia LM, Bennett HM, Lautz DB, Robinson MK, Wilmore DW. Bowel rehabilitation: an alternative to long-term parenteral nutrition and intestinal transplantation for some patients with short bowel syndrome. *Transplant Proc* 2002; 34:887–890.

48. Scolapio JS, Camilleri M, Fleming CR, et al. Effect of growth hormone, glutamine, and diet on adaptation in short-bowel syndrome: a randomized, controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:1074–1081.
49. Szkudlarek J, Jeppesen PB, Mortensen PB. Effect of high dose growth hormone with glutamine and no change in diet on intestinal absorption in short bowel patients: a randomised, double blind, crossover, placebo controlled study. *Gut* 2000; 47:199-205.
50. Uzzan M, Kirchgesner J, Poupon J, Corcos O, Pingetot I, Joly F. Antioxidant trace elements serum levels in long-term parenteral nutrition (PN): Prevalence an infectious risk associated with deficiencies, a retrospective study from a tertiary home-PN center. *Clin Nutr.* 2016; 23. pii: S0261-5614(16)30102-9.
51. Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct.* 2016; 7:1251-65.
52. Windmueller HG, Spaeth AE. Source and fate of circulating citrulline. *Am J Physiol.* 1981; 241:473-80.
53. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr.* 2005; 146:542-7.
54. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* 2008; 27:328-39.
55. López R, Andrés Moreno AM, Ramos Boluda E, et al. [Plasma citrulline concentration as a biomarker of intestinal function in short bowel syndrome and in intestinal transplant]. *An Pediatr (Barc).* 2013; 79:218-23.
56. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, et al. Retrospective biochemical screening of fatty acid oxidation disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden death in the first year of life. *J Pediatr.* 1998; 132:924-33.
57. Riegel C, Kopp CE. An evaluation of mixtures of ossein gelatin, hydrolyzed protein, a and glucose in the parenteral nutrition of postoperative patients. *Surgery* 1949; 25: 672–5. 2.
58. Mann GV, Geyer RP. Parenteral nutrition; fat emulsions for intravenous nutrition in man. *J Lab Clin Med* 1949; 34: 699–712.
59. Scribner BH, Cole JJ, Christopher TG, Vizzo JE, Atkins RC, Blagg CR. Long-term total parenteral nutrition. The concept of an artificial gut. *JAMA* 1970; 212: 457-63.
60. Winkler MF, Smith CA. Clinical, Social, and Economic Impacts of Home Parenteral Nutrition Dependence in Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38:325-37S.
61. Brown BB, Patel C, McInnes E, Mays N, Young J, Haines M. The effectiveness of clinical networks in improving quality of care and patient outcomes: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16: 360.
62. Howard L. Home parenteral nutrition: survival, cost, and quality of life. *Gastroenterology* 2006; 130: S52-9.
63. Lloyd DA, Vega R, Bassett P, Forbes A, Gabe SM. Survival and dependence on home parenteral nutrition: experience over a 25-year period in a UK referral centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1231-40. (69)

64. Joly F, Dray X, Corcos O, Barbot L, Kapel N, Messing B. Tube feeding improves intestinal absorption in short bowel syndrome patients. *Gastroenterology*. 2009; 136: 824-31.
65. Levy E, Frileux P, Sandrucci S, et al. Continuous enteral nutrition during the early adaptive stage of the short bowel syndrome. *Br J Surg* 1988; 75:549- 553.
66. Weser E, Babbitt J, Hoban M, Vandeventer A. Intestinal adaptation. Different growth responses to disaccharides compared with monosaccharides in rat small bowel. *Gastroenterology*. 1986; 91:1521-7.
67. Seidl H, Schmidt T, Gundling F, Pfeiffer A. The effect of osmolality and caloric load on small bowel motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25: e11-6
68. Sukhotnik I, Mor-Vaknin N, Drongowski RA, Miselevich I, Coran AG, Harmon CM. Effect of dietary fat on early morphological intestinal adaptation in a rat with short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int*. 2004; 20:419-24.
69. Sukhotnik I, Shiloni E, Krausz MM, et al. Low-fat diet impairs postresection intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*. 2003; 38:1182-7.
70. Chen WJ, Yang CL, Lai HS, Chen KM. Effects of lipids on intestinal adaptation following 60% resection in rats. *J Surg Res*. 1995; 58:253-9.
71. Yang Q, Lan T, Chen Y, Dawson PA. Dietary fish oil increases fat absorption and fecal bile acid content without altering bile acid synthesis in 20-d old weanling rats following massive ileocecal resection. *Pediatr Res*. 2012; 72: 38–42.
72. Ziegler TR, Evans ME, Fernandez-Estivariz C, Jones DP. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair and barrier function. *Annu Rev Nutr* 2003; 23:229-261.
73. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19:453-460.
74. Ovesen L, Chu R, Howard L. The influence of dietary fat on jejunostomy output in patients with severe short bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 1983; 38:270–277.
75. Wall EA. An overview of short bowel syndrome management: adherence, adaptation, and practical recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2013; 113:1200-8.
76. Kumpf VJ. Pharmacologic management of diarrhea in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38 :38S-44S.
77. Kowlgi NG, Chhabra L. D-lactic acidosis: an underrecognized complication of short bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015:476215.
78. Jeppesen PB. Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38:45S-52S.
79. Bianchi A. Intestinal loop lengthening--a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg*. 1980; 15:145-51.
80. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh JT, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg*. 2003;38 :425-9.
81. Weber TR, Vane DW, Grosfeld JL. Tapering enteroplasty in infants with bowel atresia and short gut. *Arch Surg*. 1982; 117:684-8.
82. Iyer KR Surgical management of short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38:53S-59S.
83. Suárez JE. [Autochthonous microbiota, probiotics and prebiotics]. *Nutr Hosp*. 2015; 31:3-9.

84. Robles-Alonso V, Guarner F [Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota]. *Nutr Hosp*. 2013; 28:553-7.
85. Handelsman J, Rondon MR, Brady SF et al. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol* 1998; 5: R245-R249.
86. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015; 17:690-703.
87. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology*. 2011; 157: 1385-92.
88. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96:544-51.
89. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med*. 2015; 2:109-17.
90. Avershina E, Storrø O, Øien T, Johnsen R, Pope P, Rudi. Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014; 87:280-90.
91. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*. 2001; 81: 31–64
92. Scheppach W, Bartram P, Richter A, et al. Effect of short-chain fatty acids on the human colonic mucosa in vitro. *J Parenter Enteral Nutr*. 1992; 16: 43–8
93. Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, et al. Short-chain fatty acids: ready for prime time? *Nutr Clin Pract*. 2006; 21: 351–66.
94. Charney AN, Micic L, Egnor RW. Nonionic diffusion of short-chain fatty acids across rat colon. *Am J Physiol*. 1998;274: 518–24.
95. Hold GL, Schwiertz A, Aminov RI, et al. Oligonucleotide probes that detect quantitatively significant groups of butyrate-producing bacteria in human feces. *Appl Environ Microbiol*. 2003; 69: 4320–4.
96. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39:1331-8.
97. Bjerg AT, Kristensen M, Ritz C et al. *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* L. casei W8 suppresses energy intake acutely. *Appetite*. 2014; 82:111-8.
98. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010, 464: 59-65.
99. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-8.
100. Brüssow H. Microbiota and the human nature: know thyself. *Environ Microbiol*. 2015; 17:10-5.
101. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444:1022-3.

102. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488:178-84.
103. Arbolea S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in pre-term neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr*. 2015; 166:538-44.
104. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9:599-608.
105. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62:159-76.
106. Hevia A, Milani C, López P et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio*. 2014; 5: e01548-14.
107. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013; 13:800-12.
108. Giongo A, Gano KA, Crabb DB et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*. 2011; 5:82-91.
109. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490:55-60.
110. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 143:913-6.e7.
111. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:569-78.
112. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2009; 62:264-9.
113. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015; 7:307ra152.
114. Boccia S, Torre I, Santarpia L, et al. Intestinal microbiota in adults patients with Short Bowel Syndrome: Preliminary results from a pilot study. *Clin Nutr*. 2016; 1. pii: S0261-5614(16)31268-7.
115. Engstrand Lilja H, Wefer H, Nyström N, Finkel Y, Engstrand L. Intestinal dysbiosis in children with short bowel syndrome is associated with impaired outcome. *Microbiome*. 2015; 3:18.
116. Till H, Castellani C, Moissl-Eichinger C, Gorkiewicz G, Singer G. Disruptions of the intestinal microbiome in necrotizing enterocolitis, short bowel syndrome, and Hirschsprung's associated enterocolitis. *Front Microbiol*. 2015; 6: 1154.
117. Moschen AR, Wieser V, Tilg H. Dietary factors: major regulators of the gut's microbiota. *Gut Liver* 2012; 6: 411-416.
118. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107:14691-6.
119. David LA, Maurice CF, Carmody RN et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505:559-63.
120. Bird AR, Conlon MA, Christophersen CT, et al. Resistant starch, large bowel fermentation and a broader perspective of prebiotics and probiotics. *Benef Microbes*. 2010; 1: 423–31.
121. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 2011; 5:220-30.

122. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014; 146:1564-72.
123. Araújo EC, Suen VM, Marchini JS, Vannucchi H. Ideal weight better predicts resting energy expenditure than does actual weight in patients with short bowel syndrome. *Nutrition*. 2007; 23:778-81.
124. Pietrobelli A, Wang Z, Heymsfield SB. Techniques used in measuring human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998; 1:439-48.
125. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol*. 1996; 271: E941-E951.
126. Bellido Guerrero D, Carreira Arias J. Análisis por absorciometría de rayos X de doble energía y composición corporal. *Nutr Clin Med*. 2008; 2:85-108.
127. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. 1949. *Nutrition*. 1990; 6:213-21.
128. Battezzati A, Viganò R. Indirect calorimetry and nutritional problems in clinical practice. *Acta Diabetol*. 2001; 38:1-5.
129. Innocencio da Silva Gomes A, dos Santos Vigário P, Mainenti MR, de Figueiredo Ferreira M, Ribeiro BG, de Abreu Soares E. Basal and resting metabolic rates of physically disabled adult subjects: a systematic review of controlled cross-sectional studies. *Ann Nutr Metab*. 2014; 65:243-52
130. Schlein KM, Coulter SP. Best practices for determining resting energy expenditure in critically ill adults. *Nutr Clin Pract*. 2014; 29:44-55.
131. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015; 34:335-40.
132. Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol*. 2016; 7:492.
133. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. "Tablas de ingestas recomendadas para la población española." En: *Tablas de composición de alimentos*. Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, SA). 17ª edición revisada y ampliada. 2015.
134. Martínez Faedo C, Laborda González L, Virgili Casas N, Gómez Enterría P, NADYA-SENPE GdT. [Home-Based Parenteral Nutrition (HBPN)-associated hepatobiliary complications]. *Nutr Hosp* 2011; 26: 579-88.
135. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* 2010; 7:335-6.
136. Zhong D, Brower-Sinning R, Firek B, Morowitz MJ. Acute appendicitis in children is associated with an abundance of bacteria from the phylum Fusobacteria. *J Pediatr Surg*. 2014; 49:441-6.
137. Eun CS, Kwak MJ, Han DS et al. Does the intestinal microbial community of Korean Crohn's disease patients differ from that of western patients? *BMC Gastroenterol*. 2016; 16:28
138. Liguori G, Lamas B, Richard ML et al. Fungal Dysbiosis in Mucosa-associated Microbiota of Crohn's Disease Patients. *J Crohns Colitis*. 2016; 10:296-305.

139. Dubourg G, Lagier JC, Armougom F, et al. High-level colonisation of the human gut by Verrucomicrobia following broad-spectrum antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41:149-55.
140. Frykman PK, Nordenskjöld A, Kawaguchi A et al. Characterization of Bacterial and Fungal Microbiome in Children with Hirschsprung Disease with and without a History of Enterocolitis: A Multicenter Study. *PLoS One*. 2015;10: e0124172
141. Dominianni C, Sinha R, Goedert JJ, et al. Sex, body mass index, and dietary fiber intake influence the human gut microbiome. *PLoS One*. 2015;10: e0124599.
142. Bajaj JS. The role of microbiota in hepatic encephalopathy. *Gut Microbes*. 2014; 5:397-403.
143. Chen Y, Guo J, Qian G, et al. Gut dysbiosis in acute-on-chronic liver failure and its predictive value for mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30:1429-37.
144. Bajaj JS, Betrapally NS, Hylemon PB et al. Gut Microbiota Alterations can predict Hospitalizations in Cirrhosis Independent of Diabetes Mellitus. *Sci Rep*. 2015; 5:18559.
145. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP et al. Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial. *Gastroenterology*. 2015;149: 883-5. e9.
146. Fernandez-Feo M, Wei G, Blumenkranz G, et al. The cultivable human oral gluten-degrading microbiome and its potential implications in coeliac disease and gluten sensitivity. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19: E386-94.
147. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016; 65:740-8.
148. Kampmann C, Dicksved J, Engstrand L, Rautelin H. Composition of human faecal microbiota in resistance to *Campylobacter* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22: 61. e1-8
149. Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2014; 98:697-705.
150. Usami M, Miyoshi M, Yamashita H. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21: 11597-608.
151. Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58: 949-55.
152. Lyte M, Chapel A, Lyte JM et al. Resistant Starch Alters the Microbiota-Gut Brain Axis: Implications for Dietary Modulation of Behavior. *PLoS One*. 2016;11: e0146406.
153. Furtado Ede C, Marchini JS, Fonseca CK, et al. Cyclic parenteral nutrition does not change the intestinal microbiota in patients with short bowel syndrome. *Acta Cir Bras*. 2013;28: 26-32.
154. Liu J, Yan Q, Luo F et al. Acute cholecystitis associated with infection of Enterobacteriaceae from gut microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 851.e1-9.
155. van den Bogert B, Meijerink M, Zoetendal EG, Wells JM, Kleerebezem M. Immunomodulatory properties of *Streptococcus* and *Veillonella* isolates from the human small intestine microbiota. *PLoS One*. 2014;9: e114277.

156. Wang F, Yu T, Huang G et al. Gut Microbiota Community and Its Assembly Associated with Age and Diet in Chinese Centenarians. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25:1195-204.
157. Björklund M, Ouwehand AC, Forssten SD, et al. Gut microbiota of healthy elderly NSAID users is selectively modified with the administration of *Lactobacillus acidophilus* NCFM and lactitol. *Age (Dordr)*. 2012; 34:987-99.
158. De Cruz P, Kang S, Wagner J, et al. Association between specific mucosa-associated microbiota in Crohn's disease at the time of resection and subsequent disease recurrence: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30:268-78.
159. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21:8787-803.
160. Marchandin H, Damay A, Roudière L, et al. Phylogeny, diversity and host specialization in the phylum Synergistetes with emphasis on strains and clones of human origin. *Res Microbiol*. 2010; 161:91-100.
161. Walsh CJ, Guinane CM, Hill C, Ross RP, O'Toole PW, Cotter PD. In silico identification of bacteriocin gene clusters in the gastrointestinal tract, based on the Human Microbiome Project's reference genome database. *BMC Microbiol*. 2015; 15:183.
162. Zhu Y, Lin X, Zhao F et al. Meat, dairy and plant proteins alter bacterial composition of rat gut bacteria. *Sci Rep*. 2015; 5:15220.
163. Carlsson E, Bosaeus I, Nordgren S. Body composition in patients with short bowel syndrome: an assessment by bioelectric impedance spectroscopy (BIS) and dual-energy absorptiometry (DXA). *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58:853-9.
164. Remely M, Tesar I, Hippe B, Gnauer S, Rust P, Haslberger AG. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef Microbes*. 2015; 6:431-9.

Hoja de información al paciente y/o Control

Apreciado/a Sr/a.

Su médico le invita a participar en este estudio que lleva por título:

“Estudio de la microbiota intestinal en el Síndrome de Intestino Corto”

Antes de confirmar su participación en el estudio, es importante que entienda en qué consiste.

Por favor, lea detenidamente este documento y haga todas las preguntas que le puedan surgir.

Objetivo del estudio: El estudio pretende valorar los cambios en la microbiota intestinal y conocer la relación de esta con el tipo y la longitud del intestino remanente, el soporte nutricional, la ingesta dietética, la composición corporal, el gasto energético y su repercusión sobre el estado nutricional.

Participación voluntaria: Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio, e incluso abandonarlo en el momento que usted desee. Su decisión no influirá en su atención médica.

Procedimiento: El investigador y su médico valorarán si usted es un candidato adecuado para el estudio. Una vez haya otorgado el consentimiento, se recogerán los datos acerca de su enfermedad y tratamientos, y procederemos a la entrega del material que usted precisa para llevar a cabo el estudio:

- Cuaderno de registro de la ingesta dietética durante 7 días.
- 2 Envases limpios capacidad 50 cc, boca ancha, de plástico irrompible, hermético con tapón de rosca, que deberá cubrir con papel de aluminio, un par de guantes y un depresor de madera para la toma de la muestra de heces.
- Nevera isotérmica para el transporte de la muestra.

Usted procederá a registrar la ingesta de 7 días en el material dado y según las instrucciones pertinentes. Procederá a recoger la muestra de heces el séptimo día de recogida de esa ingesta dietética. Esta muestra se deberá congelar a $< 0^{\circ}\text{C}$ antes de las 3 primeras horas tras la deposición y permanecerán congeladas hasta su entrega en el hospital. El día de la entrega se le realizará una valoración nutricional completa para estudiar la composición corporal, el gasto energético y analítica de sangre para la que deberá permanecer 12h en ayuno.

Riesgos e inconvenientes: Su participación no conllevará la realización de exploraciones invasivas, distintas a las habituales para su tratamiento y control.

Posibles beneficios del estudio: Del estudio se obtendrá información acerca del microbioma intestinal y su relación con la dependencia de la nutrición parenteral y las características del intestino remanente en los pacientes con síndrome de intestino corto, puede proporcionarnos nuevas herramientas terapéuticas (probióticos) dentro de esta patología y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Confidencialidad:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio. Sus datos serán tratados con absoluta confidencialidad, de manera que será imposible asociarle a usted con los resultados del estudio. Solamente el investigador principal del estudio tendrá acceso a sus datos personales. Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio, siendo sustituidos por un código. El código que figure en el documento será guardado por el investigador principal, para evitar que terceras personas tengan acceso a los datos. Sus datos no serán accesibles para otras personas que participen en la investigación.

El equipo investigador le agradece su inestimable colaboración

Consentimiento Informado

Estudio: ***Estudio de la microbiota intestinal en el Síndrome de Intestino Corto.***

Promotor: Unidad de Nutrición Clínica y Dietética

Yo,.....

(Nombre y Apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el equipo investigador y comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando lo desee.

2º Sin tener que dar ninguna explicación al respecto

3º Sin que en ningún caso la retirada del estudio repercuta en mis cuidados médicos

De igual modo, declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas, en aras de garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi persona pudiere recogerse durante el desarrollo del estudio, así como la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a través de una petición formal realizada ante el responsable del estudio.

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio a fecha ____/____/____

Firma del paciente

DNI _____

Presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio a fecha ____/____/____

Firma del Investigador

ANEXO 2

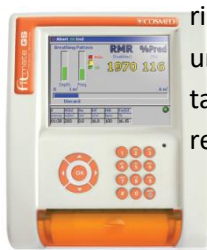
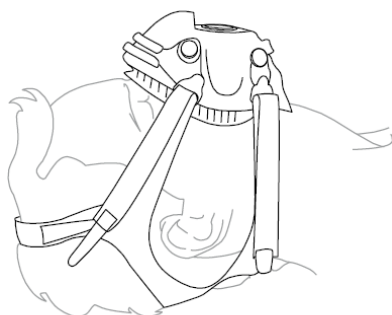
Instrucciones para el paciente

ANALÍTICA

El paciente se realizará la analítica en su hospital de referencia, con 10-12h de ayuno, durante la semana que registre la ingesta dietética. Puede beber agua si lo precisa.

CALORIMETRÍA INDIRECTA

La calorimetría indirecta es un procedimiento que permite conocer el gasto energético del organismo, es decir, las calorías que el cuerpo está utilizando durante el tiempo del estudio. Habitualmente se realiza en situación de reposo. Para su realización el paciente estará en ayunas 10-12h y evitando actividades que conlleven algún esfuerzo en ese periodo.



Se trata de una prueba que no resulta dolorosa. Es conveniente que elija ropa cómoda. El paciente permanece tumbado y relajado en una camilla durante un periodo de unos 15-20 minutos. Se coloca una mascarilla ajustada que está conectada al calorímetro (véase la figura) y se respira con normalidad.

DEXA

Esta técnica de medición de composición corporal nos proporcionará datos exactos sobre tejidos blandos y composición, midiendo entre otras cosas la densidad mineral ósea, la masa magra, la grasa de tejido y el porcentaje de grasa. La tecnología DEXA utiliza dosis de radiación mínimas para realizar mediciones. La prueba se realiza en 7-14 minutos en los que usted deberá permanecer tumbado (Ver figura).



Para su correcta realización usted no podrá portar:

- Ningún objeto metálico (joyas, relojes...)
- Si tiene algún tipo de prótesis metálica ó esta embarazada, por favor comuníquese al personal que le realice la prueba.
- Podrá llevar su propia ropa, siempre que esta no tenga objetos metálicos (cremalleras, corchetes, botones metálicos..)
- Se le facilitará una bata en caso necesario.

REGISTRO DE LA INGESTA

Durante el estudio procederá a recoger todo lo que come (en el cuestionario entregado) y bebe durante una semana de la siguiente manera:

- 1- FECHA: El día de la semana, día/mes/año.
- 2- MENU / LUGAR: Escriba el menú (nombre del plato) y el lugar en el que ha realizado la comida (por ejemplo: casa, restaurante, cafetería, casa de unos amigos, en el trabajo/escuela, etc.). No debe variar su ingesta habitual. Conviene escribir el menú y los alimentos inmediatamente después de cada comida, pues esto evita posibles olvidos que repercutirían negativamente en el resultado del estudio.
- 3- DESCRIPCIÓN DE LOS ALIMENTOS y BEBIDAS: Describa claramente los alimentos y bebidas consumidos. Es importante mencionar si la leche es entera o desnatada, el tipo de queso, si el pan es blanco o integral o de molde, el tipo de grasa o aceite utilizado, el tipo de carne y si es magra o tiene grasa, etc. Siempre que lo sepa, anote el nombre comercial del alimento.
Cuando describa un plato, indique el método de preparación empleado y si lo ha pesado antes o después del cocinado. Por ejemplo, patatas al horno o cocidas, carne guisada o a la plancha, etc. Igualmente es interesante indicar si un alimento es precocinado. Anote la cantidad del alimento, únicamente la ración que Vd. consuma. Utilice tantas líneas como crea necesarias para describir el alimento. Si no consume todo el plato servido, anote los restos que quedan en él, tan exactamente como pueda.

INTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA DE HECES

La muestra se recogerá el día 7-8 de estar registrando la dieta, siguiendo las siguientes indicaciones:

- 1- Hacer la deposición en un orinal seco y limpio. Las heces no deben mezclarse con orina ni agua.
- 2- Para recoger las heces del orinal:
 - a. Colóquese los guantes que le hemos proporcionado.
 - b. Desenrosque los tapones de los envases.
 - c. Recoja con la espátula una cantidad de heces (como el tamaño de una nuez) en cada envase.
 - d. Tapar cuidadosamente el envase.
- 3- Conservación de las muestras: antes de que transcurran 3 horas de haber recogido la muestra debe proceder a su congelación (en su congelador habitual) y conservados en él hasta el día de su entrega en el hospital.
- 4- Traslado de la muestra: ambos envases deben ser entregados en el hospital al personal investigador y transportados en una nevera isotérmica para que no se produzca descongelación durante su traslado.

ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS Y ACIL-CARNITINAS

Para la realización de esta prueba el investigador procederá a realizarle un pequeño pinchazo en la yema del dedo, de manera que obtengamos unas gotas de sangre que deberá dejar caer (sin tocar en ningún momento el papel de muestra) sobre el papel de recogida en los dibujos circulares correspondientes.

ANEXO 3 CÓMO REALIZAR UN REGISTRO DE LA INGESTA

CÓDIGO PACIENTE

FECHA

El día de la semana, día/mes/año.

El registro se hará siete días consecutivos.

MENU / LUGAR

Escriba el menú (nombre del plato) y el lugar en el que ha realizado la comida (por ejemplo: casa, restaurante, cafetería, casa de unos amigos, en el trabajo/escuela, etc.).

No debe variar su ingesta habitual, pues la información recogida es solo informativa

Conviene escribir el menú y los alimentos inmediatamente después de cada comida, pues esto evita posibles olvidos que repercutirían negativamente en el resultado del estudio.

DESCRIPCIÓN DE LOS ALIMENTOS y BEBIDAS

Describa claramente los alimentos y bebidas consumidos. Es importante mencionar si la leche es entera o desnatada, el tipo de queso, si el pan es blanco o integral, el tipo de grasa o aceite utilizado, el tipo de carne y si es magra o tiene grasa, etc.

Siempre que lo sepa, anote el nombre comercial del alimento.

NOTA: La marca comercial tiene gran interés nutricional (independientemente de su coste económico, que no nos interesa en absoluto, pues un mismo producto puede variar en cuanto a su composición y peso, dependiendo del fabricante).

Cuando describa un plato, indique **el método de preparación empleado y si lo ha pesado antes o después del cocinado**. Por ejemplo, patatas al horno o cocidas, carne guisada o a la plancha, etc. Igualmente es interesante indicar si un alimento es precocinado.

Anote la cantidad del alimento, **únicamente la ración que Vd. consuma**. Si no, indique lo que se usa para toda la familia y luego el nº de raciones como la suya que han podido salir de la olla. Utilice tantas líneas como crea necesarias para describir el alimento.

Si no consume todo el plato servido, anote los restos que quedan en él, tan exactamente como pueda.

No olvide anotar los siguientes alimentos, que por experiencia sabemos que pueden olvidarse fácilmente: el azúcar añadido al café, el pan (tipo: blanco, integral, tostado...), el aceite (tipo: girasol, oliva virgen/virgen extra...) y las bebidas (incluida el agua).

Debe anotar igualmente el tipo de bebida que consuma. Agua, refresco (de cola, de naranja, de limón, ..), vino, cerveza, etc., y la cantidad (un vaso, un botellín, una lata, ...).

Día 1

Fecha: _____

DESAYUNO:

ALIMENTOS (incluido agua y otras bebidas) (Indique la clase y / o marca)	CANTIDAD TOMADA (en gr. o unidades)

MEDIA MAÑANA:

ALIMENTOS (incluido agua y otras bebidas) (Indique la clase y / o marca)	CANTIDAD TOMADA (en gr. o unidades)

COMIDA:

ALIMENTOS (incluido agua y otras bebidas) (Indique la clase y / o marca)	CANTIDAD TOMADA (en gr. o unidades)

MERIENDA:

ALIMENTOS (incluida agua y otras bebidas) (Indique la clase y / o marca)	CANTIDAD TOMADA (en g o unidades)

CENA:

ALIMENTOS (incluido agua y otras bebidas) (Indica la clase y / o marca)	CANTIDAD TOMADA (en g o unidades)

AL ACOSTARSE:

ALIMENTOS (incluido agua y otras bebidas) (Indica la clase y / o marca)	CANTIDAD TOMADA (en g o unidades)

FORMA DE EXPRESAR ALGUNAS CANTIDADES

* Vaso:

- pequeño (vino)
- mediano (agua)
- grande

* Taza:

- pequeña (de moka)
- mediana (de té)
- grande o tazón

ALIMENTOS SÓLIDOS

Cucharón, cuchara o espumadera de servir

- Cuchara:
 - sopera
 - mediana
 - pequeña
- Plato llano o soperero
 - Colmado
 - Raso

- Pan:

- Pan de molde: 1 rebanada: 20-25 g
- Pan tostado: 1 rebanada: 10 g
- Pan blanco
- Pan integral
- Pan de hamburguesa: 1 unidad: 60 g
- Fruta, por piezas
- Aperitivos, por unidades (adjuntar siempre el envoltorio)

ESTANDARIZACIÓN DE PORCIONES


- Líquidos en general y leche: 1 vaso: 150 cc-200 cc
1 taza de té: 200 cc
1 taza de desayuno: 250 cc
- Yogur: 1 envase normal 125 cc (si tamaño distinto, señalarlo)
- Quesos:
 - Rallado: 1 cuchara de té: 5 g
1 cuchara sopera: 15 g
 - Para sándwich: 1 loncha: 10-15 g
 - Frescos o duros: 1 porción tamaño 2 fichas de Dominó: 40 g
 - Para untar: 1 cuchara tipo té: 5 g
1 cuchara tipo postre: 10 g
1 cuchara sopera: 20 g
- Huevos: 1 unidad mediana: 50-60 g
- Carnes/ Pescados:
 - Pescado:
 - 1 filete pequeño: 100 g
 - 1 filete mediano: 150 g
 - 1 filete grande: 200 g
 - Pollo: ¼ sin hueso: 150-200 g


Rojas (ternera):

1 filete pequeño: 100 g	1 escalope mediano: 80 g
1 filete mediano: 150 g	1 porción para guiso: 50-80 g
1 filete grande: 200-250 g	Fiambres: 1 loncha de jamón: 25-30 g

- Vegetales cocidos (purés, acelga, etc):
 - 1 taza: 200-250 g
 - ½ plato (guarnición) 250-300 g
- Frutas y vegetales por unidad (tomate, zanahoria, patatas, etc):
 - 1 unidad pequeña: 80-100 g
 - 1 unidad mediana: 150-200 g
 - 1 unidad grande: 250 g
- Legumbres/ arroz (peso cocido):
 - 1 cuchara sopera: 20 g
 - 1 cucharón: 80 g
 - 1 taza o plato mediano: 200-250 g
- Pastas (peso cocido):
 - 1 plato llano moderado: 200 g
 - 1 plato llano abundante: 300 g
 - Pizza (señalar número de porciones y tamaño de las pizzas)
- Galletas:
 - De agua o tipo crackers: 1 unidad: 5-7 g
 - Tipo María: 1 unidad: 5 g
 - Dulces rellenas: 1 unidad: 10-12 g
- Cereales para el desayuno: ½ taza: 30 g
- Mermelada/ Azúcar/ Miel: 1 cuchara tipo té: 5 g
1 cuchara tipo postre: 10 g
1 cuchara sopera: 15-20 g
- Aceite: 1 cuchara tipo té: 5 g
1 cuchara sopera: 15 g

ANEXO 4

 **Hospital General Universitario Gregorio Marañón**
Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta de enmienda del promotor referida al estudio:

Código 2014Not_SIC
TÍTULO: "Cambios de la microbiota intestinal en pacientes con Síndrome de Intestino Corto y funciones metabólicas en el huésped"
Enmienda al Protocolo versión 19/05/2014. Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado versión 18/05/2014.
Promotor: Investigador

y considera que, este CEIC actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicha enmienda sea asumida por todos los participantes en el estudio.


Y hace constar que:

1º En la reunión celebrada el día 22 de diciembre de 2014, acta 15/2014 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.
3º El CEIC-A1, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ 1C31/ 135/93)
4º La composición actual del CEIC-A1 es la siguiente:

D. MANUEL SÁNCHEZ LUNA (Pediatría -Presidente)
D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Vicepresidente)
D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología - Secretario)
Dª MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
Dª MARÍA ANTONIA BELTRÁN LÓPEZ (Enfermería)
Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
Dª LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
D. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ (Aparato Digestivo)
Dª CARMEN MATEO RUIZ (Farmacia Atención Primaria)
Dª MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ FERNÁNDEZ (Inmunología)
D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica)
Dª ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
D. LUIS PUENTE MAESTU (Neumología)
Dª MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Lo que firmo en Madrid, a 12 de enero de 2015


Fdo. Dr. Fernando Díaz Otero

212/14

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid
nec@hucunm.his.madrid.es Tel. 91.476.95.79 - Fax 91.476.95.68

